Aus dem Arbeitsbereich Pädiatrische Hämatologie und Onkologie
der Universitätskinderklinik der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Nebennierenrindenkarzinome im Kindes- und Jugendalter
Ergebnisse der GPOH-MET 97 Studie

D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung des Doktorgrades
Dr. med.
(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von Denis Strugala
aus München
Magdeburg 2015

Für den wichtigsten Menschen in meinem Leben, meine Frau!

Bibliographische Beschreibung:

Strugala, Denis:
Nebennierenrindenkarzinome im Kindes- und Jugendalter - Ergebnisse der GPOH-MET 97 Studie. - 2015. - 65 Bl., 24 Abb., 16 Tab., 1 Anl.

Kurzreferat

Nebennierenrindenkarzinome (adrenocortical carcinoma; ACC) stellen eine sehr seltene Entität dar. Die Prognose ist oft sehr schlecht mit dramatischen Verläufen. Pathogenese und Verhalten dieser Tumore sind auf Grund der geringen Fallzahlen nicht ausreichend geklärt, so dass Therapieempfehlungen lediglich auf Expertenmeinungen beruhen. Des Weiteren scheinen sich die Tumore des Kindesalters von denen des Jugend- und Erwachsenenalters in ihrer Entstehung und dem Verhalten zu unterscheiden.

In Deutschland werden Kinder mit einem ACC seit 1997 in der GPOH-MET 97 Studie erfasst und betreut. Inhalt dieser Arbeit war es, die Daten der 60 zwischen 1997 und 2011 erkrankten Patienten der GPOH-MET 97 Studie zu analysieren. Die Ziele bestanden aus der Suche nach Kenntnissen und Risikofaktoren, um die teils fatale Prognose zu verbessern.

Als prognosebeeinflussende Faktoren konnten das Alter, das Tumorvolumen, der Resektionsstatus, eine Tumorspillage, der Weiss-Score, das Tumorstadium, die Dauer und Dosierung der Mitotane-Therapie sowie die Art des Rezidivs identifiziert werden. Dabei stellte sich eine komplette Tumorresektion als wichtigster kurativer Therapieansatz dar.

Trotz der meist spezifischen Symptome eines Hormonexzesses kam es in vielen Fällen zu einer verzögerten Diagnose, was eine Therapieverzögerung und dadurch möglicherweise eine Prognoseverschlechterung mit sich brachte. Wichtige Schlussfolgerungen aus dieser Arbeit sind daher, die typischen Symptome frühzeitig zu erkennen, eine komplette Tumorresektion anzustreben, eine Tumorzellaussaat durch Biopsie und Ruptur zu vermeiden und bei erhöhtem Rezidivrisiko sowie bei Inoperabilität eine systemische Therapie in ausreichender Dosierung und Dauer zu verabreichen.

Inhaltsverzeichnis

Dokumentationsblatt I
Abkürzungsverzeichnis V
Abbildungsverzeichnis VII
Tabellenverzeichnis VIII

1. Einführung 1
   1.1. Die Nebennieren (Glandulae suprarenales) 1
   1.2. Aufbau der Nebenniere 1
      1.2.1. Aufbau der Nebennierenrinde 2
      1.2.2. Aufbau des Nebennierenmark 3
   1.3. Entwicklung der Nebennieren 3
      1.3.1. Entwicklung der Nebennierenrinde 3
   1.4. Hormone der Nebennierenrinde 4
      1.4.1. Hormonsynthese 4
      1.4.2. Wirkung der Nebennierenrinden-Hormone 5
      1.4.3. Regulation der Nebennierenrinden-Hormone 9
   1.5. Nebennierenrindentumore im Kindes- und Jugendalter 10
      1.5.1. Differenzialdiagnosen von Tumoren im Bereich der Nebenniere 10
      1.5.2. Nebennierenrindenadenom 10
   1.6. Nebennierenrindenkarzinom im Kindes- und Jugendalter 11
      1.6.1. Epidemiologie 11
      1.6.2. Ätiologie und Pathogenese 11
      1.6.3. Molekulargenetik 11
      1.6.4. Klinische Symptome 12
      1.6.5. Tumorausbreitung und Metastasierungsverhalten 12
      1.6.6. Diagnostik 13
      1.6.7. Histopathologie 14
      1.6.8. Prognose 17
      1.6.9. Therapie des Nebennierenrindenkarzinoms 17
         1.6.9.1. Chirurgische Therapie 18
         1.6.9.2. Systemische Therapie 18
         1.6.9.3. Strahlentherapie 20
         1.6.9.4. Rezidiv- und Salvage-Therapie 20

1.6.10. Nachsorgediagnostik 20
2. Patienten und Methoden 21
2.1. GPOH-MET 97 Studie 21
2.1.1. Therapieempfehlungen gemäß GPOH-MET 97 Studienprotokoll 21
2.2. Patienten 23
2.3. Methoden 23
2.3.1. Tumoreigenschaften 23
2.3.2. Chirurgie 24
2.3.3. Histopathologie 24
2.3.4. Mitotane 24
2.3.5. Nachbeobachtung 24
2.4. Definitionen, Endpunkte 25
2.5. Statistik und Biometrie 25
3. Ergebnisse 26
3.1. Allgemeine Patientendaten 26
3.2. Symptome 28
3.3. Gesamtüberleben und ereignisfreies Überleben 29
3.4. Diagnostik 29
3.5. Tumorausbreitung und Metastasierung 32
3.6. Chirurgische Therapie 32
3.7. Histopathologie 34
3.8. Systemische Therapie 39
3.8.1. Chemotherapie 39
3.8.2. Mitotane-Therapie 41
3.8.3. Strahlentherapie 42
3.9. Nachsorge und Outcome 43
4. Diskussion 45
4.1. Epidemiologie 45
4.2. Alter und Geschlecht 46
4.3. Symptome 46
4.4. Ätiologie und Pathogenese 47
4.5. Diagnostik 47
4.6. Tumorausbreitung und Metastasierung 50
4.7. Chirurgische Therapie 51
4.8. Histopathologie 52

4.9. Systemische Therapie 56
4.9.1. Chemo- und Mitotane-Therapie 57
4.9.2. Strahlentherapie 60
4.9.3. Rezidiv- und Salvage-Therapie 60
4.10. Outcome 62
4.11. Fazit 63
5. Zusammenfassung 65

Literaturverzeichnis 66
Danksagung 77
Ehrenerklärung 78
Bildungsweg 79
Publikationen 81

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACA	adrenocorticales Adenom; Nebennierenrindenadenom
ACC	adrenocortical Carcinoma; Nebennierenrindenkarzinom
ACT	adrenocortical tumor; Nebennierenrindentumor
ACTH	adrenocorticotropes Hormon
ACx	Nebennierenrindentumor unklarer Dignität
ADH	antidiuretisches Hormon
BRAF	Protoonkogen B-Raf
BWS	Beckwith-Wiedemann-Syndrom
c-KIT	Tyrosinkinase KIT
χ^2-Test	Chi-Quadrat-Test
CRH	Corticotropin-Releasing-Hormon
CT	Computertomographie
DDT	Dichlordiphenyltrichlorethan
DGL7	discs large homolog 7
DHEA	Dehydroepiandrosteron
DHEAS	Dehydroepiandrosteron-Sulfat
DKKR	Deutsches Kinderkrebsregister
ED	Erstdiagnose
EDP-M	Therapieschema mit Etoposid, Doxorubicin, Cisplatin und Mitotane
EFS	event free survival; ereignisfreies Überleben
EGFR	epidermal growth factor receptor
EMG-Syndrom	Exomphalos-Makroglossie-Gigantismus-Syndrom
ENSAT	European Network for the Study of Adrenal Tumors
FDG-PET	18F-Fluorodeoxyglucose-Positronenemissionstomographie
FGFR	fibroblast growth factor receptors;
FIRM-ACT	first international randomized trial in locally advanced metastatic adrenocortical cancer treatment
FLT3	Fms-like tyrosine kinase 3
fT4	Freies Tetrajodthyronin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEP-NEN	gastroenteropankreatische neuroendokrine Neoplasien
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GPOH	Gesellschaft für Pädiatrischen Onkologie und Hämatologie
GPOH-MET 97	Therapiestudie für Kinder- und Jugendliche mit malignen endokrinen Tumoren
Gy	Gray; Strahlendosis
HPF	high power field; sichtbarer Mikroskop-Ausschnitt bei 400-facher Vergrößerung
HU	hounsfield unit; Hounsfield Einheiten (Röntgendichte)
i.v.	intravenös
IGF	insulin-like growth factor
IGF-1R	insulin-like growth factor 1 receptor
Il-1, Il-6	Interleukin
J.	Jahr
K^+	Kalium
MEN	multiple endokrine Neoplasie

Mesna	2-Mercaptoethansulfonat-Natrium
Mon.	Monat(e)
MRT	Magnetresonanztomographie
mTOR	mechanistic target of Rapamycin
MW	Mittelwert
Na^+	Natrium
NN-I / NN-II	Chemotherapie-Zyklen beim ACC gemäß GPOH-MET 97 Empfehlungen
NNM	Nebennierenmark
NNR	Nebennierenrinde
OS	overall survival; Gesamtüberleben
p.i.	per infusionem
Pat.	Patient
PDGFRß	platelet-derived growth factor receptor ß
PEI	Chemotherapieschema bei Keimzelltumoren (Cisplatin, Etoposid, Ifosfamid)
PET	Positronenemissionstomographie
PINK1	PTEN-induced putative kinase 1
Pkt.	Punkte
PPNAD	primary pigmented nodular adrenocortical disease
PSI	prädiagnostisches symptomatisches Interval
R0-Resektion	Tumor im Gesunden entfernt, histopathologisch kein Tumorrest nachweisbar
R1-Resektion	Tumorrest nur mikroskopisch nachweisbarer
R2-Resektion	Tumorrest auch makroskopisch nachweisbarer
RAAS	Renin-Angiotensin-I-Angiotensin-II-System
RET	Rezeptor-Tyrosinkinase
RFA	Radiofrequenzablation
ROC	Receiver Operating Characteristic; Grenzwertoptimierungskurve
r_S	Rangkorrelationskoeffizient
SEER	Surveillance, Epidemiology and End Results
SF-1	Steroidogenic Factor 1
SIOP	société internationale d`oncologie pédiatrique (Therapieoptimierungsstudie zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Nephroblastom)
SPSS	Statistikprogramm
SSW	Schwangerschaftswoche
Sz-M	Therapieschema mit Streptozocin und Mitotane
Tab.	Tabelle
TBG	Thyroxin-bindendes Globulin
TKI	Tyrosinkinaseinhibitoren
TNF	Tumornekrosefaktor
TNM	tumor-node-metastases; Tumorklassifikation
TP53, p53	Tumorsuppressorgen
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
UICC	Union internationale contre le cancer
VEGF	vascular endotehlial growth factor
vs.	versus
WHO	World Health Organization
ZNS	zentrales Nervensystem

Abbildungsverzeichnis **Seite**

Abb. 1	Anatomie der Nieren und Nebennieren	1
Abb. 2	Nebenniere im Querschnitt mit Abgrenzung von Rinde und Mark	2
Abb. 3	Zonale Gliederung der Nebennierenrinde	2
Abb. 4	Zonenspezifische Syntheseschritte der wichtigsten Hormone der Steroidbiosynthese	5
Abb. 5	Therapieempfehlungen für das ACC im Kindes- und Jugendalter gemäß GPOH-MET 97 Studie	22
Abb. 6	Therapieempfehlung bei inoperablem ACC gemäß GPOH-MET 97 Studie	23
Abb. 7	Jährliche Meldezahlen neuerkrankter pädiatrischer ACC Patienten	26
Abb. 8	Altersverteilung	26
Abb. 9	Geschlechtsverteilung	27
Abb. 10	Gesamtüberleben und ereignisfreies Überleben	29
Abb. 11	Gesamtüberleben in Abhängigkeit zur Biopsie	31
Abb. 12	Gesamtüberleben in Abhängigkeit zum Resektionsstatus	33
Abb. 13	Gesamtüberleben in Abhängigkeit zur Tumorspillage	34
Abb. 14	Verteilung des Tumorvolumens	35
Abb. 15	Positive Korrelation zwischen Tumorvolumen und Diagnosealter	35
Abb. 16	Vergleich der Tumorvolumina zwischen ACC und Acx	36
Abb. 17	Gesamtüberleben in Abhängigkeit zum Tumorvolumen	36
Abb. 18	Tumorstadien	37
Abb. 19	Gesamtüberleben in Abhängigkeit zum Tumorstadium	38
Abb. 20	Gesamtüberleben in Abhängigkeit zur Mitotane-Plasmakonzentration	42
Abb. 21	Gesamtüberleben in Abhängigkeit zur Dauer der Mitotane-Therapie	42
Abb. 22	Zustand der Patienten zum Zeitpunkt der Analyse	43
Abb. 23	Gesamtüberleben in Abhängigkeit zur Rezidiv-Art	44
Abb. 24	Gesamtüberleben in Abhängigkeit zum Jahr der Diagnose	44

Tabellenverzeichnis **Seite**

Tab. 1	Wirkung der Androgene modifiziert nach Beuschlein 2006	7
Tab. 2	Wirkung der Glukokortikoide modifiziert nach Beuschlein 2006	8
Tab. 3	Wirkung der Mineralokortikoide modifiziert nach Beuschlein 2006	9
Tab. 4	Empfehlungen zum diagnostischen Vorgehen beim ACC	13
Tab. 5	Weiss-System zur Differenzierung zwischen ACA und ACC	15
Tab. 6	Hough-System	15
Tab. 7	System nach van Slooten	16
Tab. 8	TNM-Klassifikation, Stadieneinteilung und stadienabhängiges 5-Jahres-EFS für ACC	17
Tab. 9	Chemotherapie Zyklen (NN-Blöcke) gemäß GPOH-MET 97 Empfehlungen	22
Tab. 10	Auflistung der jeweiligen Vorerkrankungen	27
Tab. 11	Häufigkeit beschriebener Symptome	28
Tab. 12	p53-Mutationsstatus der betroffenen Patienten	31
Tab. 13	Histopathologischer Befundbericht für ACT (GPOH-MET 97 Studie in Zusammenarbeit mit dem Zentralen Kindertumorregister)	39
Tab. 14	Pathologische Kriterien zur Dignitätsbeurteilung des ACT bei pädiatrischen Patienten	54
Tab. 15	Modifizierte Stadieneinteilung für ACC im Kindesalter	56
Tab. 16	Publizierte Erfahrungen mit zielgerichteten Therapien bei Erwachsenen	62

1. Einführung

Nebennierenrindentumore (engl.: adrenocortical tumor, ACT) sind im Kindes- und Jugendalter äußerst seltene, aber zum Teil sehr aggressive Tumore mit einer oft fatalen Prognose, dessen unterschiedliches Verhalten nicht gänzlich geklärt ist. Die Unterscheidung zwischen einem benignen Nebennierenrindenadenom (adrenocortical adenoma, ACA) und einem malignen Nebennierenrindenkarzinom (adrenocortical carcinoma, ACC) stellt häufig eine histopathologische Herausforderung dar und kann in diesen Fällen meist nur durch den klinischen Verlauf und das Metastasierungsverhalten geklärt werden. Zusätzlich ist das ACC des Kindesalters von dem des Erwachsenenalters abzugrenzen. Die Effektivität der bisherigen Therapieschemata ist umstritten. Im Falle eines verbleibenden Tumorrests sind die Patienten oftmals verloren. In dieser Arbeit werden die Daten der GPOH-MET 97 Studie bezüglich pädiatrischer ACC Patienten dargestellt und hinsichtlich prognosebeeinflussender Kriterien untersucht.

1.1. Die Nebennieren (Glandulae suprarenales)

Die beiden Nebennieren liegen kappenartig auf dem oberen Nierenpol und werden zusammen mit den Nieren von deren Fettkapsel (Capsula adiposa) umschlossen (Abb. 1).

Abb. 1: Anatomie der Nieren und Nebennieren [1]

Die rechte Nebenniere ähnelt einer abgeplatteten Pyramide, da sie sich lateral und dorsal an die untere Hohlvene (Vena cava inferior) und mit der Vorderfläche an die Leber anlegt. Die linke Nebenniere weist einen halbmondförmigen Umriss auf und reicht bis an den Nierenhilus (Abb. 1).
Morphologisch und funktionell wird die Nebenniere unterteilt in Nebennierenrinde (NNR) und Nebennierenmark (NNM). Beide Anteile sind verschiedenen embryologischen Ursprungs.

1.2. Aufbau der Nebenniere

Die Nebenniere besteht aus zwei verschiedenen Anteilen: dem rötlich-braunen, inneren Nebennierenmark (Medulla glandulae suprarenalis) und der außen liegenden gelblichen Nebennierenrinde (Cortex glandulae suprarenalis) (Abb. 2 und 3). Den Hauptanteil des Organs bildet die Rinde und wird nach außen durch eine bindegewebige Kapsel (Capsula fibrosa) begrenzt. Durch

die Fascia renalis (Gerotafaszie) ist die Nebenniere indirekt mit der Niere verbunden, da dieser Fasziensack sowohl die Nebenniere als auch die Niere mit ihrer Fettkapsel umhüllt [2].

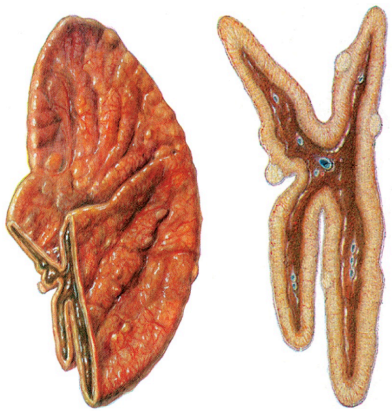


Abb. 2: Nebenniere im Querschnitt mit Abgrenzung von Rinde und Mark [3]

Makroskopisch ist die Schnittfläche der Nebennierenrinde gelb-braun, was sich durch die Lipide wie Cholesterin, Triglyzeride und Phospholipide erklärt, die als Vorläufer der Steroidhormone in den NNR-Zellen vorliegen. Für die rötlich-braune Farbe des Nebennierenmarks sind sogenannte Lipochrome (fettlösliche Farbstoffe) verantwortlich.

1.2.1. Aufbau der Nebennierenrinde

In der Nebennierenrinde differenzieren sich drei morphologisch unterschiedliche Schichten: Zona glomerulosa, Zona fasciculata und Zona reticularis (Abb. 3).

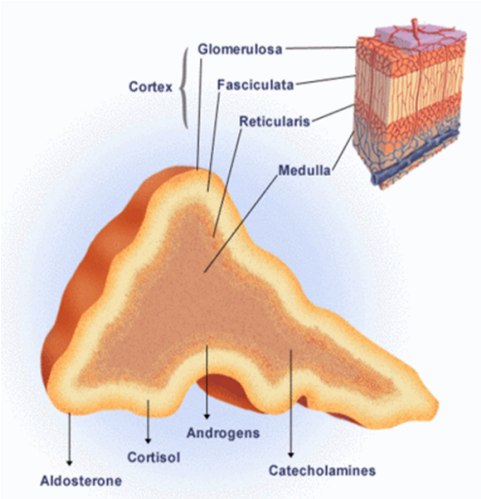


Abb. 3: Zonale Gliederung der Nebennierenrinde [1]

Die Schichten sind radiär angeordnet, wobei die Zona glomerulosa die äußerste Schicht und die Zona reticularis die innerste, zentrale Schicht bildet.

Namensgeber für die **Zona glomerulosa** sind ihre knäuelähnlich angeordneten Zellen, die sich meist nur herdförmig von der übrigen Zellmasse abgrenzen lassen. Diese schmale, subkapsulär gelegene Schicht macht 10 - 15 % der Nebennierenrinde aus und ist Syntheseort für die Mineralokortikoide. In der mittleren Schicht, der **Zona fasciculata**, sind die Epithelzellen radiär in Bündeln angeordnet. Mit ca. 80 % nimmt sie den Großteil der NNR ein. Hier erfolgt die Synthese der Glukokortikoide. Die **Zona reticularis** befindet sich zwischen der Zona fasciculata und dem Nebennierenmark und macht 5 - 10 % der Rinde aus. Die Epithelzellen sind netzartig verbunden und stellen die Produktionsstätte der Androgene dar [2;4;5].

1.2.2. Aufbau des Nebennierenmark

Das Nebennierenmark wird rundum und komplett von der Nebennierenrinde umgeben und enthält Nester und Stränge von endokrinen Parenchymzellen, eingebettet in retikuläres Bindegewebe [5]. Die wichtigsten Hormone des NNM sind die Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin. Dopamin wird nur in geringen Mengen produziert. Das Nebennierenmark und seine Hormone sind jedoch nicht Bestandteil dieser Arbeit und sollen hier nur kurz erwähnt bleiben.

1.3. Entwicklung der Nebennieren

Wie erwähnt unterscheiden sich die beiden Anteile der Nebenniere nicht nur funktionell, sondern auch bezüglich ihrer embryonalen Entwicklung. Nebennierenmark und Nebennierenrinde gehen aus unterschiedlichen Keimblättern hervor. Die Nebennierenrinde ist mesodermalen Ursprungs und entsteht in der 5. - 7. Entwicklungswoche aus dem sogenannten Zölomepithel [6]. Sie produziert bereits pränatal Steroidhormone, die stoffwechselaktiv sind. Das Nebennierenmark leitet sich aus dem Ektoderm ab und geht aus der Neuralleiste hervor. Daraus erklärt sich die Funktion des NNM im Sinne der Produktion und Sekretion von Adrenalin und Noradrenalin. Allerdings können diese Hormone erst gegen Ende der Schwangerschaft, z. B. im Rahmen einer Hypoxie freigesetzt werden.

1.3.1. Entwicklung der Nebennierenrinde

Sucheston und Cannon beschrieben in einer umfangreichen Studie die Entwicklung der zonalen Strukturen in der menschlichen Nebennierenrinde und unterteilten sie in 5 Hauptphasen [7]:

1) Verdichtung des Zölomepithels (3. – 4. Schwangerschaftswoche [SSW])
2) Proliferation und Einwanderung des Zölomepithels mit Bildung der fetalen Zone (5. – 7. SSW)
3) Morphologische Differenzierung der fetalen NNR-Zellen in eine fetale und eine definitive Zone (8. – 10. SSW)
4) Postnatal Involution der fetalen Zone (1.- 3. Lebensmonat)
5) Ausbildung und Stabilisierung der definitiven Dreigliederung (10. – 20. Lebensjahr)

Der Begriff Zölom stammt aus dem Griechischen (coiloma) und bedeutet Vertiefung oder Hohlraum. Aus dem Zölom entstehen die Brusthöhle, Bauchhöhle und Herzbeutelhöhle. Das Zölomepithel bildet demnach die Auskleidung dieser Höhlen in Form von Pleura, Peritoneum, Mesenterium und Perikard. Erstmals wird die Anlage der Nebennierenrinde in der 3. bzw. 4. Schwangerschaftswoche als eine Wucherung des Zölomepithels sichtbar. In den darauffolgenden Wochen proliferieren die Zölomepithelzellen, wandern in das benachbarte Mesenchym ein und bilden die fetale Zone der Nebennierenrinde. Ein zweiter Schub von Zölomepithelzellen umwächst diese fetale Zone und bildet die definitive bzw. adulte Zone, die später beim Erwachsenen die funktionelle Nebennierenrinde darstellt [8]. In der 20. Schwangerschaftswoche ist die NNR so groß wie die fetale Niere, wobei die fetale Zone mit 80 – 90 % den größten Anteil der NNR ausmacht. Bei der Geburt liegt das Gewicht der Nebenniere zwischen 4 - 8 g und ist damit im Verhältnis zur Körperoberfläche 20-fach größer als beim Erwachsenen [2]. Zum Zeitpunkt der Geburt können in der adulten Zone bereits Zona glomerulosa und Zona fasciculata unterschieden werden, die Zona reticularis entwickelt sich erst im 1. Lebensjahr [9]. Im 1. Lebensjahr verringert sich das Gewicht der Nebenniere hauptsächlich durch Involution der fetalen Zone auf 1 - 2 g [2;8]. Zwischen dem 2. und 10. Lebensjahr verdoppelt sich das Nebennierengewicht wieder auf 2 - 4 g und kurz vor sowie während der Pubertät kommt es durch die vermehrte Hormonaktivität zu einer weiteren Verdopplung.

1.4. Hormone der Nebennierenrinde

Die drei Zonen der Nebennierenrinde weisen unterschiedliche, zonenspezifische Expressionsmuster von Enzymen auf. Auf Grund dieser zonenspezifischen Enzymsysteme werden 3 funktionell unterschiedliche Gruppen von Steroidhormonen produziert:

- Mineralokortikoide
- Glukokortikoide
- Androgene

In der Zona glomerulosa wird Aldosteron als wichtigstes Mineralokortikoid sowie 11-Deoxycorticosteron gebildet. Die Zona fasciculata ist der Syntheseort für Cortisol und 11-Deoxycortisol als bedeutende Vertreter der Glukortikoide. Dabei macht Cortisol 95 % der Glukokortikoid-Aktivität aus. Die Androgene wie DHEAS (Dehydroepiandrosteron-Sulfat) als Hauptvertreter, DHEA (Dehydroepiandrosteron) und Androstendion werden in der Zona reticularis produziert (Abb. 3).

1.4.1. Hormonsynthese

Die Nebennierenrinde ist für die Synthese von über 50 verschiedenen Steroiden verantwortlich. Die Synthese findet im glatten endoplasmatischen Retikulum sowie in den Mitochondrien statt. Die

Zellen der NNR können keine größeren Mengen der Steroidhormone speichern, daher ist die akute Steroidsekretion von einer raschen Steroidbiosynthese abhängig [10]. Der Vorläufer für alle Kortikosteroide ist Cholesterin, was durch eine Reihe von enzymatischen Reaktionen in die unterschiedlichen Steroide umgewandelt wird [11]. Die meisten Enzyme für diese Umwandlungsprozesse stammen aus der Familie der Cytochrom-P-450 Mischoxygenasen. Abbildung 4 zeigt die Syntheseschritte vereinfacht und ohne Darstellung der einzelnen Enzyme.

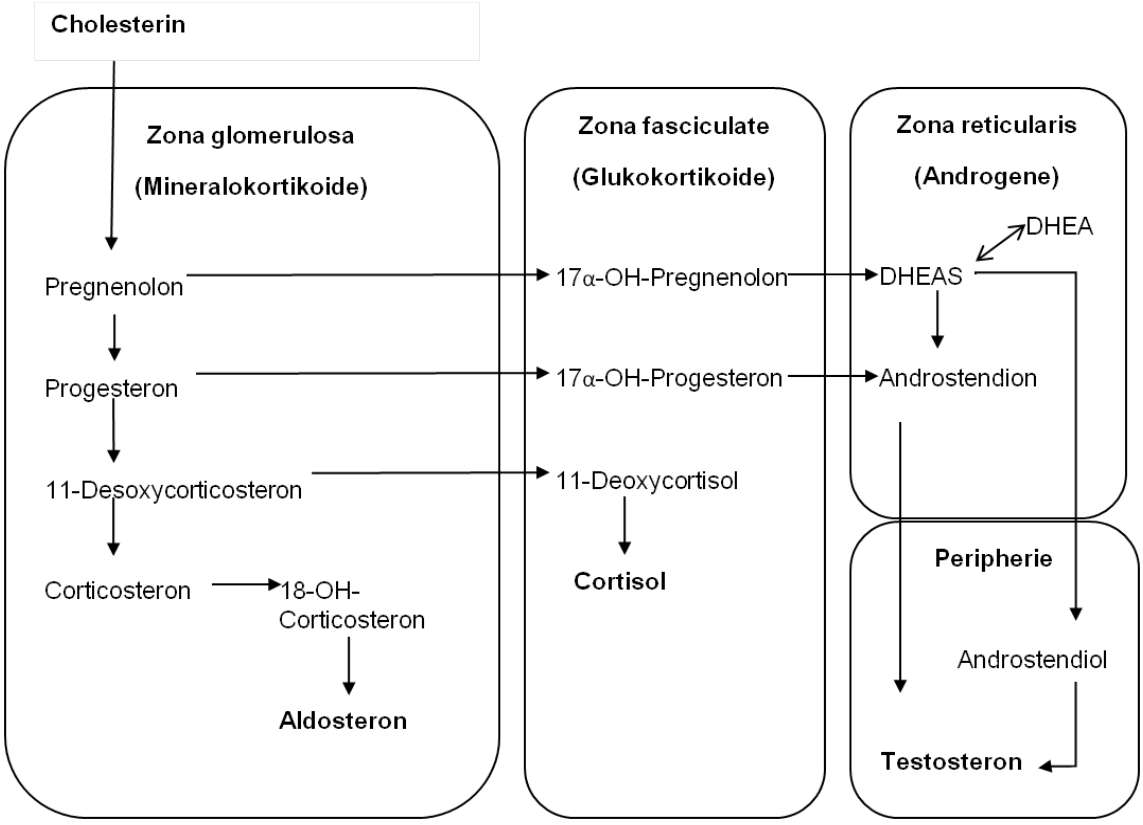


Abb. 4: Zonenspezifische Syntheseschritte der wichtigsten Hormone der Steroidbiosynthese [12]

1.4.2. Wirkung der Nebennierenrinden-Hormone

Steroidhormone erreichen über die Blutbahn ihre Erfolgsorgane und beeinflussen somit fast jedes System im menschlichen Körper in unterschiedlicher Weise. Ihre Wirkung entfalten die Steroide im Zellinneren durch Bindung an intrazelluläre Rezeptoren. Die Spezifität der Rezeptoren ist nicht absolut, so dass z.B. Glukokortikoide in hoher Konzentration auch als Mineralokortikoide wirken [11].

Wirkung der adrenalen Androgene

Die von der Nebennierenrinde sezernierten Androgene DHEA, DHEAS und Androstendion haben selbst nur eine minimale androgene Wirkung. Das hauptsächliche Androgen der Nebenniere ist DHEA, welches zum überwiegenden Teil als Sulfat (DHEAS) vorliegt. Ein Teil des DHEAS wird in seinen Zielgeweben enzymatisch zu Testosteron und Dihydrotestosteron umgewandelt und weist in dieser

Form eine deutlich stärkere androgene Wirkung auf [10]. DHEAS spielt auch in diagnostischer Hinsicht eine bedeutende Rolle. Es wird fast ausschließlich in den Nebennieren synthetisiert, zu einem geringen Teil auch in den Hoden. Die Ovarien sind nicht zur DHEAS-Produktion befähigt, so dass seine Bestimmung die Unterscheidung zwischen adrenalen und ovariellen Ursachen einer vermehrten Testosteronaktivität ermöglicht. Zusätzlich sind DHEAS-Plasmaspiegel mehr als 1000-fach höher als die von DHEA und unterliegen keiner zirkadianen Schwankung.

Bei der Frau stellen die adrenalen Androgene den Hauptteil der männlichen Geschlechtshormone dar, beim Mann steht das im Hoden gebildete Testosteron im Vordergrund [12]. Je nach Geschlecht beeinflussen Androgene die Ausbildung und Entwicklung der Geschlechtsorgane und des Muskelapparates, regulieren die Sexualfunktion und nehmen Einfluss auf das Verhalten. Darüber hinaus sind sie unter anderem für die Spermatogenese verantwortlich, fördern das Längenwachstum und wirken auf Behaarung und Talgdrüsen.

Aus den physiologischen Effekten lassen sich die Symptome eines Androgenüberschusses herleiten. Je nach Geschlecht und Alter, in dem der Androgenexzess auftritt, kommt es zu unterschiedlichen Symptomen. Im Kindesalter kommt es bei beiden Geschlechtern zu einer Beschleunigung des Wachstums mit akzeleriertem Knochenalter und aufgrund des damit verbundenen vorzeitigen Schlusses der Epiphysenfuge zu einer verminderten Endgröße. Bei Knaben bewirkt eine gesteigerte Androgenproduktion eine Pubertas praecox mit vorzeitigem Auftreten sekundärer Geschlechtsmerkmale, Penisvergrößerung und tieferer Stimme. Bei Mädchen kommt es zur Virilisierung mit Klitorisvergrößerung, vermehrter männlicher Behaarung (Hirsutismus), Akne, Ausbildung einer tieferen Stimme und ggf. eines männlichen Habitus. Bei präpubertären Mädchen kann der Hormonexzess zum Ausbleiben der Menarche führen, bei jungen Frauen zur sekundären Amenorrhoe (Tab. 1) [10].

Tab. 1: Wirkung der Androgene modifiziert nach Beuschlein 2006 [10]

Physiologische Effekte	**Effekte bei Hormonüberschuss:**
Allgemeine Effekte von Androgenen: ▪ Proteinsynthese ↑ ▪ Wachstum von Gewebe mit Androgen-Rezeptoren Effekte von Testosteron: ▪ Anabole Effekte: - Wachstum der Muskelmasse und -stärke - Knochendichte und -stärke ↑ - Stimulation von Körperwachstum und Knochenreifung ▪ Androgene Effekte: - Reifung der Geschlechtsorgane - Vertiefung der Stimme, Bartwuchs und Achselhaare	bei Kindern (beiderlei Geschlechter): ▪ vorzeitige Pubesbehaarung ▪ Zunahme der Wachstumsgeschwindigkeit, körperlichen Entwicklung und Knochenreifung ▪ vorzeitiger Epiphysenschluss mit verminderter Endgröße bei Knaben: ▪ Pubertas praecox: Penisvergrößerung, tiefe Stimme bei Mädchen: ▪ Virilisierung: Klitorishypertrophie, Hirsutismus, Akne, Ausbleiben der Menarche bei pubertären Mädchen: ▪ zusätzlich Menstruationsstörungen bzw. sekundäre Amenorrhoe

Wirkung der Glukokortikoide

Die Glukokortikoide steuern die Expression verschiedener Gene, wodurch Enzyme des Kohlenhydrat-, Protein- und Lipidstoffwechsels induziert werden. Sie stellen dem Organismus auf Kosten von Eiweiß und Fett Kohlenhydrate zur Verfügung. Kortisol, der wichtigste Vertreter der Glukokortikoide, hemmt die Proteinsynthese, senkt den Appetit, bewirkt einen Anstieg der freien Fettsäuren im Blut durch Stimulation der Lipolyse und stimuliert die Glukoneogenese in der Leber durch Mobilisation von Glykogen und Aminosäuren aus Knochen, Muskeln und Bindegewebe. Es hemmt die Glukoseaufnahme in die Muskelzelle, die antibakterielle Wirkung von Phagozyten sowie die endotheliale Adhäsion und Diapedese von neutrophilen Granulozyten. Außerdem stimuliert es den Abbau von lymphatischem Gewebe, vor allem von T-Zellen. Insgesamt wirkt Kortisol also katabol, antiinflammatorisch, antiallergisch und immunsuppressiv [4]. Weitere wichtige Wirkungen sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tab. 2: Wirkung der Glukokortikoide modifiziert nach Beuschlein 2006 [10]

Effekte auf den Stoffwechsel ▪ Glukoneogenese ↑ ▪ Glykogensynthese ↑ ▪ periphere Glukoseaufnahme in Muskel/Fettgewebe ↓ ▪ Substratangebot aus Peripherie	Effekte bei Hormonüberschuss: ▪ Muskelatrophie ▪ Hyperglykämie ▪ Hyperinsulinämie, Insulinresistenz ▪ Umverteilung Fettdepot: zentral-betonte Adipositas (Stammfettsucht)
Effekte auf Bindegewebe- und Knochenstoffwechsel ▪ Hemmung der Fibroblastenaktivität ➢ Kollagen/Bindegewebe ↓ ▪ Aktivierung der Osteoklasten ➢ Osteolyse ↑	Effekte bei Hormonüberschuss: ▪ dünne und brüchige Haut ▪ rot-violette Striae ▪ Gefäßwandschwäche ▪ bei Erwachsenen: Osteoporose ▪ im Entwicklungsalter: vermindertes Körperwachstum
Effekte auf Entzündungsmechanismen, Immunsystem ▪ Migration von Entzündungszellen ↓ ▪ Prostaglandin-, Leukotrien- und Thromboxansynthese ↓ ▪ Phagozytoseaktivität der Neutrophilen ↓ ▪ Fibroblastenproliferation ↓ ➢ antiinflammatorisch ▪ Lymphozytenzahl ↓, verminderte Lymphozytenfunktion ➢ immunsuppressiv	Effekte bei Hormonüberschuss: ▪ verminderte Infektabwehr
Effekte auf das kardiovaskuläre und renale System ▪ peripherer Gefäßwiderstand ↑ ▪ mineralokortikoide Wirkung ▪ Erhöhung der glomerulären Filtrationsrate (GFR)	Effekte bei Hormonüberschuss: ▪ Hypertonie ▪ Na^+- Retention, Hypokaliämie, Alkalose
Effekte auf das zentrale Nervensystem (ZNS) ▪ physiologische Funktion im ZNS weitgehend unklar	Effekte bei Hormonüberschuss: ▪ endokrines Psychosyndrom ▪ Störung des Kurzzeitgedächtnisses (Tierexperiment)
Effekte auf das endokrine System ▪ Hemmung der Gonadotropinsekretion ▪ Hemmung der TSH-Sekretion und $T_4 \rightarrow T_3$ - Konversion (keine Hypo-/Hyperthyreose)	Effekte bei Hormonüberschuss: ▪ Frauen: Hirsutismus, Akne, seborrhoische Haut, Amenorrhoe, Infertilität (Androgenüberschuss) ▪ Männer: verminderte Libido und Impotenz
Effekte auf das hämatopoetische System ▪ Stimulation der Erythropoese und Thrombopoese ▪ erhöhte Ausschüttung der Granulozyten aus dem Knochenmark	Effekte bei Hormonüberschuss: ▪ Erythrozytose, Thrombozytose, Granulozytose ▪ Eosinopenie und Lymphozytopenie

Wirkung der Mineralokortikoide

Die Hauptwirkung der Mineralokortikoide besteht in der Aufrechterhaltung der Na^+/K^+-Konzentration und des Extrazellulärvolumens. Aldosteron als Hauptvertreter reguliert den Mineral- und Wasserhaushalt des Körpers durch Stimulation des Na^+/K^+-Austausches im distalen Nierentubulus

und ist in erster Linie für die Resorption von Natriumionen im Austausch gegen Kalium- und Wasserstoffionen verantwortlich. Die Folgen einer vermehrten Produktion von Aldosteron sind demnach Hypernätriamie, Hypokäliamie, Hypomagnesiämie, Hypochlorämie und Alkalose. In Folge der Natriumretention kommt es zur Hypervolämie (Tab. 3) [10].

Tab. 3: Wirkung der Mineralokortikoide modifiziert nach Beuschlein 2006 [10]

Physiologische Effekte
▪ Aufrechterhaltung des Natrium-, Kalium- und Flüssigkeitshaushaltes in sämtlichen Geweben durch ◆ ↑ Rückresorption von Natrium ◆ ↑ Ausscheidung von Kalium
Effekte bei Hormonüberschuss
▪ Hypernatriämie durch Natriumretention, Hypokaliämie, Hypomagnesiämie, Hypochlorämie und Alkalose ⇝ Hypervolämie durch Wasserretention ⇝ Hypertonie

1.4.3. Regulation der Nebennierenrinden-Hormone

Die Nebennierenrinde wird entsprechend der verschiedenen Hormone von einer Vielzahl unterschiedlicher Systeme reguliert. Die Bildung aller Kortikoide wird durch das adrenocorticotrope Hormon (ACTH) stimuliert, wobei die Mineralokortikoide hauptsächlich unter der Kontrolle von Angiotensin II stehen [10;12].

Die Steuerung der adrenalen Kortisolsekretion unterliegt der Kontrolle eines Regelkreises mit negativem Rückkopplungssystem, der Hypothalamus, Hypophyse und Nebennierenrinde einschließt (Hypothalamus-Hypophysen-NNR-Achse). Das ACTH der Hypophyse reguliert die Hormonproduktion in der Zona fasciculata und Zona reticularis und stimuliert die Kortisolsekretion in erster Linie durch Hochregulation der adrenalen Steroidbiosynthese. ACTH wiederum wird durch das im Hypothalamus gebildete Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH) und das antidiuretische Hormon (ADH) kontrolliert. Der Rückkopplungsmechanismus entsteht durch die hemmende Wirkung erhöhter Kortisolspiegel auf die CRH-, ADH- und ACTH Sekretion. Aber auch verschiedene Zytokine wie Il-1, Il-6 und TNF-α stimulieren das hypothalamisch-hypophysäre-NNR-System auf allen drei Ebenen. Sie stellen damit eine Verbindung zwischen dem Stresssystem und der immunvermittelten Entzündung her. Die Kortisolsekretion folgt einem stabilen zirkadianen Rhythmus mit einem Absinken in der Nacht und einem Anstieg am Morgen [10;11].

Die Regulation der Mineralokortikoide unterliegt einem noch komplexeren System, an dem verschiedene Faktoren beteiligt sind. Reguliert wird die Aldosteronsekretion hauptsächlich durch das sogenannte Renin-Angiotensin-I-Angiotensin-II-System (RAAS) sowie die Kaliumkonzentration im Blut. Andere Stimuli, die direkt an der Nebennierenrinde angreifen, sind ACTH und Natrium [10;11].

Die adrenale Androgenproduktion wird auch vom hypophysären ACTH reguliert und unterliegt ebenfalls einer zirkadianen Rhythmik wie das Kortisol [10;11].

1.5. Nebennierenrindentumore im Kindes- und Jugendalter

Bei Kindern und Jugendlichen treten Tumore der Nebennierenrinde mit weniger als 0,2 % aller Malignome [13] und 6 % aller Nebennierentumore [14] sehr selten auf. Typischerweise sind ACT im Kindesalter hormonaktiv und weisen die klinischen Symptome eines Hormonexzesses im Sinne eines Hyperandrogenismus, eines Hyperkortisolismus oder eines Hyperaldosteronismus auf [15]. Man unterscheidet dabei das benigne ACA vom malignen ACC. Allerdings ist in manchen Fällen aus histopathologischer Sicht eine Unterscheidung zwischen Adenom und Karzinom nicht möglich, so dass man dann von einem NNR-Tumor unklarer Dignität spricht (ACx).

1.5.1. Differenzialdiagnosen von Tumoren im Bereich der Nebenniere

Eine Raumforderung im Bereich der Nebennierenloge lässt auf Grund der erwähnten Seltenheit nicht immer sofort an ein ACT denken. Besonders im Kindesalter steht als Differenzialdiagnose das Neuroblastom als häufigster extrakranieller, solider Tumor an erster Stelle [16].

Durch die enge Nachbarschaft zur Niere sind Tumore in diesem Bereich oft nicht sicher einem der beiden Organe zuzuordnen, daher kommen differenzialdiagnostisch auch Nierentumore in Frage. Die wichtigsten Differenzialdiagnosen sind im Folgenden aufgelistet:

- Neuroblastom, Ganglioneuroblastom bzw. Ganglioneurom (ausreifendes bzw. ausgereiftes Neuroblastom)
- Phäochromozytom
- Nebennierenrindenadenom, -karzinom
- seltene gutartige Tumore: Hämangiom, entzündliche Tumoren, Lipom, Fibrom, Nebennierenzysten, noduläre Nebennierenhyperplasie
- Nebennierenblutung (bei Neugeborenen)
- Lymphom
- Metastasen (sehr selten)
- Raumforderungen von Nachbarorganen wie Niere (Nephroblastom), Pankreas, Milz, Gallenwege, Gefäße, Lymphknoten, Muskulatur (Rhabdomyosarkom)

1.5.2. Nebennierenrindenadenom

Das NNR-Adenom ist ein gutartiger, von den adrenokortikalen Zellen ausgehender, meist solitärer Tumor. Meist ist er bekapselt und somit gut abgrenzbar, wächst nicht infiltrierend, weist relativ geringe Tumorgrößen meist unter 10 cm sowie ein entsprechend niedriges Tumorgewicht (< 200 g)

auf [17;18]. Adenome machen ca. 10 – 15 % der ACT im Kindesalter aus und sind nahezu alle hormonaktiv [19]. Funktionelle Adenome können alle physiologischen NNR-Hormone isoliert produzieren, Mischformen des Hormonexzesses werden dagegen häufiger beim ACC gesehen [2]. Im Erwachsenenalter treten ACA recht häufig auf. Hierbei sind hormonell inaktive Adenome mit 90 % die häufigste Ursache der in Abdomen-CT oder -MRT zufällig entdeckten Nebennierentumore (sog. Inzidentalome) [4].

1.6. Nebennierenrindenkarzinom im Kindes- und Jugendalter

Das ACC ist ein seltener, hochmaligner Tumor mit einer meist sehr ungünstigen Prognose.

1.6.1. Epidemiologie

Das ACC tritt im Kindes- wie auch im Erwachsenenalter sehr selten auf. Die jährliche Inzidenzrate liegt je nach Studie zwischen 0,7 und 2,0 Neuerkrankungen pro 1 Million Einwohner [20;21]. Das weibliche Geschlecht ist häufiger betroffen [22-25]. ACC können in jedem Alter auftreten, jedoch zeigt sich eine bimodale Verteilung mit einem Altersgipfel im frühen Kindesalter und zwischen der 40. und 50. Dekade [22;26].

1.6.2. Ätiologie und Pathogenese

Die Ursachen und Entstehungsmechanismen eines ACC sind bisher nur zum Teil geklärt, was der Seltenheit dieser Tumore geschuldet ist. Einige Studien nehmen an, dass ACC in 2 altersabhängige Subtypen mit unterschiedlicher Pathogenese zu unterscheiden sind [27-30]. Des Weiteren spielen molekulargenetische Prozesse eine nicht unerhebliche Rolle, wie im nachfolgenden Abschnitt deutlich wird. Die molekulare Pathogenese ist für das Erwachsenenalter mittlerweile gut untersucht, aber noch nicht ausreichend geklärt. Die bei Erwachsenen am häufigsten beobachteten Veränderungen beim ACC sind eine Überexpression von IGF-2 (insulin-like growth factor) [31-33] und die Aktivierung des Wnt/ß-catenin Signaltransduktionsweges [34;35]. Eine vermehrte IGF-2 Expression wurde bei bis zu 90 % der sporadisch aufgetretenen ACC gefunden [36]. Der Steroidogenic Factor 1 (SF-1) spielt bei der Entwicklung der Nebennieren eine wichtige Rolle und wird beim ACT des Erwachsenen häufig überexprimiert vorgefunden [37;38].

1.6.3. Molekulargenetik

ACT weisen Assoziationen zu einigen angeborenen genetischen Erkrankungen auf. Am häufigsten findet man das sogenannte Li-Fraumeni Syndrom, bei dem eine Mutation im Tumorsuppressorgen TP53 Ursache für die Entwicklung von Tumoren ist. Es liegt ein erhöhtes Risiko für Weichteilsarkome, Brustkrebs, Osteosarkome, Leukämien, Astrozytome, Plexuskarzinome und ACC vor.

Andere mit einem ACT assoziierte Syndrome sind das Hemihypertrophie-Syndrom, das Beckwith-Wiedemann-Syndrom (BWS), die multiple endokrine Neoplasie und der Carney-Komplex [39;40].
Unter einem Hemihypertrophie-Syndrom versteht man den Großwuchs einer Körperhälfte mit oder ohne Organbeteiligung. Ein gehäuftes Auftreten von Nephroblastomen, ACT und Hepatoblastomen wird beobachtet. Es gibt Überschneidungen mit dem Beckwith-Wiedemann-Syndrom.
Das Beckwith-Wiedemann-Syndrom (IGF-2 Überexpression) ist auch unter der früheren Bezeichnung Exomphalos-Makroglossie-Gigantismus-Syndrom (EMG-Syndrom) bekannt. Assoziationen gibt es zu einer Vielzahl an Fehlbildungen und Tumoren, unter anderem dem Wilms-Tumor (Nephroblastom), ACT, Hepatoblastom, Neuroblastom und Rhabdomyosarkom [41].
Die multiple endokrine Neoplasie (MEN-Syndrom) ist ein seltenes familiäres Syndrom mit Tumoren unterschiedlicher endokriner Organe. Unterschieden wird ein MEN Typ 1 und Typ 2. Assoziationen zu adrenalen (Phäochromozytom) und adrenokortikalen Tumoren bestehen beim MEN Typ 1 [42;43].
Beim Carney-Komplex stehen eher die kardialen Myxome im Vordergrund. ACT im klassischen Sinne kommen nicht vor. Aber bei 25 - 30 % der betroffenen Patienten findet man die sogenannte primär pigmentierte noduläre adrenokortikale Erkrankung (PPNAD), die charakteristischer Weise kleine pigmentierte Knötchen in der NNR aufweist und zu einem Hyperkortisolismus führt [44].

1.6.4. Klinische Symptome

Die meisten der im Kindesalter auftretenden adrenokortikalen Tumore sind hormonaktiv und führen zu einem Hormonüberschuss. Entsprechend der jeweils betroffenen Region präsentieren sich die Patienten mit den Symptomen eines Hyperandrogenismus, Hyperkortisolismus oder Hyperaldosteronismus bzw. einer Kombination der Symptome [15]. Die überwiegende Mehrheit der ACT manifestiert sich in Form einer Virilisierung (Androgenexzess), die isoliert oder in Kombination mit einem anderen adrenalen Hormonexzess auftritt. Wie bereits erwähnt, variiert die Symptomatik des Androgenexzesses in Abhängigkeit zum Alter, in dem er auftritt.

1.6.5. Tumorausbreitung und Metastasierungsverhalten

Die Wahrscheinlichkeit einer Metastasierung steigt mit der Aggressivität, der Wachstumsgeschwindigkeit und der Größe des Primärtumors. Da ACC teils sehr aggressiv sind, rasch proliferieren und enorme Ausmaße annehmen können, ist eine Tumorabsiedlung nicht selten. Hinzu kommt die anatomische Nähe der Nebennieren zu großen Gefäßen, in die große Tumorzapfen einwachsen können. Die Nähe zu Nachbarorganen wie Niere und Leber begünstigen eine Metastasierung und Infiltration in diese Organe. Am häufigsten erfolgt eine Metastasierung in Leber, Lunge und Lymphknoten, seltener ins Skelett und ZNS [23].

1.6.6. Diagnostik

Da die meisten ACT hormonaktiv sind, sollte bereits das klinische Erscheinungsbild den Verdacht auf einen Prozess in der Nebennierenrinde bringen. Bei Vorliegen einer vorzeitigen Pubesbehaarung, einer Klitorishypertrophie oder ähnlichem sollten zur Diagnosebestätigung laborchemische und bildgebende Untersuchungen erfolgen. Eine ausführliche Anamnese gehört ebenso dazu und sollte unter anderem nach Wachstumsschub, tieferer Stimme und Gewichtszunahme fragen. Bei der klinischen Untersuchung ist auf eine frühzeitige Pubertätsentwicklung, Klitorishypertrophie, vermehrte Behaarung, cushingoide Fazies, Hypertonie und Hochwuchs zu achten.

Labordiagnostik / Hormonanalysen

Laborchemisch wird bei hormonell aktivem Tumor der Tumorverdacht durch die Bestimmung der NNR-Hormone (Androgene, Mineralokortikoide und Glukokortikoide) bestätigt. Diese spezifischen Hormone sind als Tumormarker für die Primärdiagnostik sowie für Verlaufskontrollen von entscheidender Bedeutung. Dabei stellt ein mittels Gaschromatographie und Massenspektroskopie hergestelltes Steroidprofil aus Plasma oder Sammelurin ein sehr aussagekräftiges Diagnostikum dar. Zum differentialdiagnostischen Ausschluss eines Neuroblastom oder Phäochromozytoms dient die Bestimmung von Katecholaminen (Adrenalin, Noradrenalin, Dopamin) und deren Metaboliten (Metanephrin, Normetanephrin, Vanillinmandelsäure und Homovanillinsäure). Von der European Network for the Study of Adrenal Tumors (ENSAT) wird bei Verdacht auf ein ACC, auch bei Hormoninaktivität, folgende endokrinologische Labordiagnostik empfohlen (Tab. 4).

Tab. 4: Empfehlungen zum diagnostischen Vorgehen beim ACC [45]

Hormondiagnostik	
Glukokortikoidexzess (mind. 3 der 4 Tests)	• Dexamethason-Suppressionstest • freies Kortisol im 24h-Sammelurin • basales Kortisol (Serum) • basales ACTH (Plasma)
Sexualsteroide und Steroidvorstufen	• DHEA-S (Serum) • 17-OH-Progesteron, 17-OHP (Serum) • Androstendion (Serum) • Testosteron (Serum) • 17-ß-Estradiol im Serum (nur bei Männern bzw. Frauen in der Menopause)
Mineralokortikoidexzess	• Kalium (Serum) • Aldosteron/Renin Quotient (nur bei arterieller Hypertonie und/oder Hypokaliämie)
Ausschluss eines Phäochromozytoms	• Katecholamine bzw. Metanephrine (24h Sammelurin) • Meta- und Normetanephrine (Plasma)

Bildgebung

Durch die Hormonaktivität der meisten ACT kann anhand der klinischen Symptome und der Labordiagnostik schnell der Verdacht auf ein ACT gestellt und durch entsprechende radiologische Untersuchungen der Nebennierenregion bestätigt werden. Des Weiteren ist die Bildgebung von großer Bedeutung bei der Ausbreitungsdiagnostik, der Stadieneinteilung sowie der genauen Planung der Tumorresektion. Bezüglich Tumorausbreitung in der Umgebung, Tumorgröße, Metastasierung und Invasion in große Gefäße (Tumorthrombus in Vena cava inf.) sind Sonographie, Magnetresonanztomographie (MRT) und Computertomographie (CT) aussagekräftige Diagnostika [45]. Zur erweiterten Metastasensuche sollte bereits bei Verdacht auf ein ACT eine Skelettszintigraphie und eine zerebrale MRT bzw. CT erfolgen. In schwierigen Fällen kann eine funktionelle Bildgebung hilfreich sein, wobei ACC einen hohen 18F-Fluorodeoxyglucose-Uptake aufweisen [46;47]. Immer häufiger findet daher die 18F-Fluorodeoxyglucose-Positronenemissionstomographie (FDG-PET) bei der initialen Metastasensuche sowie bei der Rezidiv-Diagnostik Anwendung [48;49], wobei auf Grund des hohen Glukosestoffwechsels im Gehirn keine sichere Aussage bezüglich einer intrazerebralen Metastasierung getroffen werden kann.

Präoperative Biopsie

Eine präoperative Biopsie zur Diagnosesicherung ist angesichts einer möglichen Tumorzellaussaat stark umstritten, auf Grund der klinischen und laborchemischen Hormonaktivität in den meisten Fällen unnötig und in Deutschland für das Kindesalter kontraindiziert [50].

1.6.7. Histopathologie

Aus histopathologischer Sicht unterscheidet man bei den adrenokortikalen Tumoren das Adenom vom Karzinom. Allerdings kann die Diagnose eines ACC, insbesondere die Unterscheidung zwischen benigne und maligne selbst für einen erfahrenen Pathologen recht schwierig sein [51]. Biologisches Verhalten und histologisches Bild korrelieren oft nicht miteinander.

Im Vergleich zum ACA finden sich beim ACC oft großvolumige Tumore mit ausgedehnten Nekrosen oder Hämorrhagien, Verkalkungen, Kapsel- und Gefäßinvasionen und zahlreiche, auch atypische Mitosen. Dennoch ist die Differenzierung oft nicht eindeutig. Die lokalisierten, auf die Nebenniere begrenzten, nicht-metastasierten ACT stellen dabei eine Herausforderung dar.

Für die Einschätzung der Dignität stehen unterschiedliche Punktesysteme zu Verfügung, die bestimmte Tumoreigenschaften einbeziehen. Momentan werden 3 verschiedene Systeme verwendet: das System nach Weiss [51], nach van Slooten [52] und nach Hough [53]. Das Weiss-System wurde in den 90-iger Jahren eingeführt und wird seither weltweit verwendet. Es beruht auf einer histopathologischen Analyse von 43 erwachsenen ACT Patienten [54]. Dabei wurden

9 histopathologische Malignitätskriterien basierend auf der Tumorstruktur, der Zytologie und der Tumorzellinvasion herausgefiltert (Tab. 5) [55]. Für jedes der 9 Merkmale wird je nach Zutreffen 0 oder 1 Punkt vergeben, so dass maximal 9 Punkte erreicht werden können. Eine Gesamtpunktzahl von 3 und mehr korreliert mit einem malignen Verhalten [51;55].

Tab. 5: Weiss-System zur Differenzierung zwischen ACA und ACC [54;55]

Malignitätskriterien	**Punkteverteilung**	
	0	1
Tumorstruktur		
Kernatypien (nach Fuhrmann [56])	Grad 1-2	Grad 3-4
klares Zytoplasma	> 25 % des Tumors	≤ 25 % des Tumors
diffuse Architektur	< 1/3 des Tumors	> 1/3 des Tumors
Nekrosen	nein	ja
Zytologie		
Anzahl Mitosen	< 5/50 HPF	> 5/50 HPF
atypische Mitosen	nein	ja
Invasion		
venös	nein	ja
sinusoidal	nein	ja
Kapsel	nein	ja

HPF = high power field (Hauptgesichtsfeld; Mikroskop-Ausschnitt bei 400-facher Vergrößerung)

Das Hough-System schließt neben histologischen auch nicht-histologische Kriterien ein (Tab. 6) [53].

Tab. 6: Hough-System [53]

Kriterien	**Wert**
Histologische Kriterien	
diffuses Wachstumsmuster	0.92
Gefäßinvasion	0.92
Tumorzellnekrose	0.69
breite Bindegewebsstränge	1.00
Kapselinvasion	0.37
Mitoseindex > 1 (1/10 HPF)	0.60
Kernpleomorphie (moderat/ deutlich)	0.39
Nicht-histologische Kriterien	
Tumormasse (> 100 g)	0.60
17-Ketosteroide im Harn (> 10 mg/g Kreatinin pro 24 h)	0.30
Reaktion auf ACTH (17-Hydroxysteroide 2-fach erhöht nach intravenöser Gabe von 50 µg ACTH)	0.42
Virilisierung ± Cushing Syndrom oder kein klinisches Syndrom	0.42
Gewichtsverlust (> 10 Pfund in den letzten 3 Monaten)	2.00

Zur Malignitätsbeurteilung wird der Mittelwert der Gesamtsumme berechnet. Ein Mittelwert von 0,17 ist assoziiert mit einem benignen Verhalten, ein Wert von 1,00 mit einem intermediären Risiko und ein Wert von 2,91 mit einem malignen Verhalten [53].
Beim van Slooten System wird die Summe der zutreffenden Werte berechnet (Tab. 7). Eine Summe von 8 oder mehr spricht für Malignität [52].

Tab. 7: System nach van Slooten [52]

Kriterien	Wert
regressive Veränderungen: Nekrose, Blutung, Fibrose oder Verkalkung	5.7
Verlust der normalen Struktur	1.6
Kernatypien (moderat/ deutlich)	2.1
Kernhyperchromasie (moderat/ deutlich)	2.6
abnormale Nucleoli	4.1
mitotische Aktivität (> 2 Mitosen pro 10 HPF)	9.0
Kapsel und/oder Gefäßinvasion	3.3

Tumorklassifikation und Stadieneinteilung

Die TNM-Klassifikation basiert auf der Tumorgröße, dem Lymphknotenbefall und dem Vorliegen von Metastasen (**t**umor – **n**ode – **m**etastases). 2004 wurde für das ACC eine TNM-Klassifikation von der UICC (Union Internationale Contre le Cancer) und der WHO (World Health Organization) vorgeschlagen und von Fassnacht et al. hinsichtlich der stadienabhängigen Prognose an 416 erwachsenen ACC Patienten untersucht (Tab. 8) [57]. Die Überlebensraten zwischen Stadium II und III unterschieden sich nicht. Im Stadium IV war das Outcome allerdings deutlich besser, wenn keine Metastasen vorlagen. Daher wurde 4 Jahre später von der ENSAT (European Network for the Study of Adrenal Tumors) eine modifizierte Klassifikation vorgeschlagen. Dem Stadium IV wurden nur noch Patienten mit Fernmetastasen zugeordnet. Das stadienabhängige Outcome wurde daraufhin an 573 ACC Patienten untersucht und ergab für das Stadium III und IV leichte Abweichungen im 5-Jahres-ereignisfreien-Überleben (EFS, event free survival) (Tab. 8) [58].

Tab. 8: TNM-Klassifikation, Stadieneinteilung und stadienabhängiges 5-Jahres-EFS für ACC

TNM-Klassifikation nach UICC/WHO 2004			TNM-Klassifikation nach ENSAT 2008		
T-Klassifikation					
1	lokalisierter Tumor ≤ 5 cm		**1**	lokalisierter Tumor ≤ 5 cm	
2	lokalisierter Tumor > 5 cm		**2**	lokalisierter Tumor > 5 cm	
3	Infiltration von umgebendem Gewebe		**3**	Infiltration von umgebendem Gewebe	
4	Invasion in angrenzende Organe		**4**	Invasion in angrenzende Organe u/o Tumorthrombus in Vena cava bzw. Nierenvene	
N-Klassifikation					
0	kein Lymphknotenbefall				
1	Lymphknotenbefall				
M-Klassifikation					
0	keine Metastasen				
1	Metastasen				
Stadieneinteilung nach UICC/WHO 2004		**5-Jahres-EFS** (Fassnacht et al. 2009 [57])	**Stadieneinteilung nach ENSAT 2008**		**5-Jahres-EFS** (Lughezzani et al. 2010 [58])
I	T1, N0, M0	82 %	**I**	T1, N0, M0	82 %
II	T2, N0, M0	58 %	**II**	T2, N0, M0	61 %
III	T1-2, N1, M0 T3, N0, M0	55 %	**III**	T1-2, N1, M0 T3-4, N0-1, M0	50 %
IV	T1-4, N0-1, M1 T3, N1, M0 T4, N0-1, M0	18 %	**IV**	T1-4, N0-1, M1	13 %

1.6.8. Prognose

Im Kindes- wie auch im Erwachsenenalter sind ACC mit einer meist sehr schlechten Prognose verbunden. Rezidive sind relativ häufig zu verzeichnen. Sie treten zum einen als lokoregionäre Rezidive teils mit Befall von Nachbarorganen wie Pankreas, Milz, Leber oder Zwerchfell auf [59]. Zum anderen gibt es systemische Rezidive, am häufigsten in Form von Leber- oder Lungenmetastasen, seltener als Lymphknoten- und Knochenmetastasen [59-61].

1.6.9. Therapie des Nebennierenrindenkarzinoms

Die Behandlung des ACC im Erwachsenenalter basiert bis auf eine randomisierte Studie von Fassnacht et al. [62] auf nicht-randomisierten Studien oder retrospektiven Analysen [22]. Im Kindesalter verhält es sich ähnlich. Auch hier beruhen Therapieempfehlungen lediglich auf Expertenmeinungen und Erfahrungen, randomisierte Studien gibt es nicht. Gegenwärtige Behandlungsmodalitäten umfassen die Operation, die systemische Therapie mit Mitotane und Zytostatika sowie ggf. die Strahlentherapie. Eine außerordentlich wichtige Rolle bei der kurativen Therapie spielen die Tumorresektion und das adrenokortikolytische Medikament Mitotane.

Für Kinder in Deutschland gelten die Therapieempfehlungen der GPOH-MET 97 Studie. Diese Therapieoptimierungsstudie betreut Kinder und Jugendliche mit malignen endokrinen Tumoren.

1.6.9.1. Chirurgische Therapie

Der wichtigste und effektivste kurative Therapieansatz ist die komplette chirurgische Resektion des Tumors mit Vermeidung einer Tumorzellaussaat [23;63;64]. Auf Grund seiner teils ausgedehnten Nekrosen und Hämorrhagien kann der Tumor jedoch äußerst vulnerabel sein und eine intraoperative Ruptur begünstigen. Bei Kindern wird die offen chirurgische Resektion bei großen, ausgedehnten Tumoren und bei Verdacht auf ein infiltratives Wachstum empfohlen. In ausgedehnten Fällen mit Invasion in Nachbarorgane oder große Gefäße ist eine en bloc Resektion mit Entfernung des betroffenen Organs oder Teilen des Organs notwendig [23;64]. Bei großem Tumorthrombus in der Vena cava kann eine Ausdehnung der Operation in den Thoraxraum erforderlich werden.

1.6.9.2. Systemische Therapie

Bei Vorliegen eines ACC wird in Abhängigkeit vom Tumorstadium und der Operabilität über eine zusätzliche systemische Chemotherapie entschieden. Eine neoadjuvante Chemotherapie ist in den Fällen zu erwägen, in denen eine primäre komplette Resektion nicht möglich erscheint. Der Sinn besteht in einer Tumormassenreduktion (Downstaging) und der Ermöglichung einer Tumorexzision. Eine adjuvante Chemotherapie sollte immer dann auf die Tumorresektion folgen, wenn ein hohes Rezidiv-Risiko besteht. Für die systemische Therapie stehen zum einen konventionelle Zytostatika zur Verfügung, zum anderen hat sich Mitotane als spezifische Therapie herausgestellt.

Chemotherapie

Bei Kindern in Deutschland empfiehlt die GPOH-MET 97 Studie eine Polychemotherapie mit Vincristin, Ifosfamid, Adriamycin, Etoposid und Carboplatin.

Vincristin gehört zu den halbsynthetischen Vincaalkaloiden. Häufige Nebenwirkung ist eine dosis- und altersabhängige Neurotoxizität, die meist reversibel ist. Weitere Nebenwirkungen sind Übelkeit, Erbrechen, Myalgien und Schleimhautläsionen.

Ifosfamid zählt zur Gruppe der Alkylanzien. Häufige Nebenwirkungen sind Übelkeit, Erbrechen, Panzytopenie und Alopezie. Das Risiko einer Nephropathie steigt durch Vorbehandlung mit nephrotoxischen Medikamenten wie Cisplatin (kumulative Dosis > 450 mg/m^2). Der hämorrhagischen Zystitis wird durch Gabe von Mesna (2-Mercaptoethansulfonat-Natrium) vorgebeugt.

Doxorubicin bzw. Adriamycin ist ein Anthrazyklin-Antibiotikum. Eine gefürchtete Nebenwirkung ist die dosisabhängige, meist chronische Kardiotoxizität, die auch noch Monate oder Jahre nach Therapie manifest werden kann. Weitere häufige Nebenwirkungen sind eine ausgeprägte Myelosuppression, Stomatitis, gastrointestinale Störungen und Haarausfall.

Etoposid ist ein Derivat des Podophyllotoxins, was aus der Wurzel des Podophyllum peltatum gewonnen wird. Dosislimitierend ist die Myelosuppression. Zu beachten ist das leukämogene Potenzial, das bei über 10 % zu einer akuten myeloischen Leukämie führen kann.
Beim *Carboplatin* handelt es sich um ein Platinderivat. Unerwünschte Wirkungen sind insbesondere eine Hämatotoxizität mit Thrombozytopenie sowie eine periphere Neurotoxizität mit Ototoxizität. In höheren Dosierungen kann es nephrotoxisch wirken.

Mitotane-Therapie

Mitotane (Lysodren®) ist ein Isomer des Insektizids Dichlordiphenyltrichlorethan (DDT) und die einzig verfügbare spezifisch adrenotoxische Substanz. Über die Applikation von Mitotane wurde erstmals 1959 berichtet [65]. Allerdings ist es erst seit 2004 in Europa zugelassen.
Mitotane bewirkt eine Hemmung der NNR-Funktion ohne Zerstörung der Zellen. Der genaue biochemische Mechanismus ist jedoch unbekannt. Mitotane scheint in die Steroidbiosynthese einzugreifen und die Nebennierenrinde direkt zu hemmen. Des Weiteren erhöht es die zytotoxische Wirkung einiger Zytostatika [23;66]. Seine Indikation findet Mitotane als neoadjuvante Therapie bei initial inoperablen Tumoren sowie als adjuvante Therapie bei hohem Rezidivrisiko, als Therapie im Rezidiv oder als Supportivtherapie zur Symptomkontrolle. Es wird als Monotherapie oder parallel zur Chemotherapie verabreicht. Um eine effektive Wirkung mit noch tolerabler Toxizität zu erzielen, werden Mitotane-Plasmaspiegel zwischen 14 und 20 mg/l empfohlen [67;68]. Die Therapie wird durch regelmäßige Spiegelbestimmungen überwacht, da es trotz gleichbleibender Dosierung zu Schwankungen der Plasmakonzentration kommen kann.
Nebenwirkungen sind insbesondere bei hohen Serumkonzentrationen über 20 mg/l zu erwarten, können aber auch bereits bei niedriger Dosierung auftreten [68;69]. Häufig werden gastrointestinale Beschwerden, Anorexie sowie Neurotoxizitäten in Form von Ataxie, Bewusstseinstrübung, Verwirrtheit, Schwindel, Kopfschmerzen und Sehstörungen beobachtet. Des Weiteren kann Mitotane hepatotoxisch und nephrotoxisch wirken [23;64;68;69]. In den meisten Fällen sind die gastrointestinalen und neurotoxischen Nebenwirkungen dosislimitierend und führen zur Dosisreduktion oder sogar zum Therapieabbruch. Durch die adrenokortikolytische Wirkung von Mitotane, die auch die gesunde Nebennierenrinde betrifft, kommt es zusätzlich zu einer zum Teil schweren, aber meist langfristig reversiblen NNR-Insuffizienz. Unter Mitotane-Therapie und noch einige Zeit danach ist daher die Substitution und Kontrolle von Glukokortikoiden (Hydrokortison) und Mineralokortikoiden (Fludrokortison) zwingend erforderlich. In einigen Fällen ist auch eine Substitution des Schilddrüsenhormons Thyroxin notwendig, da Mitotane zu einer erhöhten Konzentration des Thyroxin-bindenden Globulins (TBG) und somit zu erniedrigtem TSH und fT4 führen kann [23;69;70].

1.6.9.3. Strahlentherapie

Die Strahlentherapie wird in der Behandlung des ACC kontrovers diskutiert und ist in der Regel einer Palliativsituation vorbehalten. Daher gibt es nicht genügend Erfahrungen mit neoadjuvanter oder adjuvanter Bestrahlung und somit auch keine sicheren Daten zur Effektivität [64].

1.6.9.4. Rezidiv- und Salvage-Therapie

Obwohl es relativ häufig zu Rezidiven kommt, gibt es auch hierfür keine einheitlichen Therapieempfehlungen und ausreichenden Daten. Die radikale Resektion aller Tumormanifestationen ist aber ebenso von großer Bedeutung für das Überleben insbesondere in Kombination mit einer Chemotherapie [19;23;64]. Bezüglich systemischer Therapien ist Mitotane auch im Rezidiv das bisher bewährteste Medikament, sowohl als Monotherapie wie auch als Kombinationstherapie [71]. Die Strahlentherapie ist in ihrer Effizienz in der Rezidiv-Situation ebenfalls umstritten.

1.6.10. Nachsorgediagnostik

Um rechtzeitig Rezidive, Metastasen oder Spätfolgen der Therapie zu entdecken, ist eine regelmäßige und engmaschige Nachsorge notwendig. Gerade in den ersten Monaten und Jahren nach der Diagnose eines ACC ist das Risiko eines Rezidivs am höchsten. Auf Grund dessen werden für die ersten zwei Jahre nach Therapieende vierteljährlich, danach 6 bis 12 monatlich Bildgebung (Thorax-CT und MRT bzw. CT des Abdomens, ggf. im Wechsel mit PET-Scans) sowie die Bestimmung der initial erhöhten Steroidhormone empfohlen [22;64]. In der Regel kommt es nach kompletter Tumorresektion zu einer schnellen postoperativen Normalisierung der Hormone innerhalb von 7 Tagen [19]. Bei bleibend hohen oder neu ansteigenden Werten muss von einem Tumorrest, Rezidiv oder Metastasen ausgegangen werden. Der Verdacht auf ein Rezidiv sollte auch dann gestellt werden, wenn erneut klinische Zeichen eines Hormonexzesses auftreten, die nicht mit der physiologischen Pubertätsentwicklung zu erklären sind.

2. Patienten und Methoden

2.1. GPOH-MET 97 Studie

Mit Inkrafttreten des Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) vom Mai 2006 über die Vereinbarung zur Kinderonkologie wurde festgelegt, dass die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit einer hämato-onkologischen Erkrankung in einem onkologischen Zentrum und nach Möglichkeit unter Teilnahme an einer Therapieoptimierungsstudie der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) erfolgen soll [72]. Die GPOH-MET 97 Studie ist solch eine Therapieoptimierungsstudie, die Kinder und Jugendliche mit malignen endokrinen Tumoren deutschlandweit betreut. Zu den erfassten Entitäten zählen neben den ACT auch Schilddrüsenkarzinome, Phäochromozytome sowie gastroenteropankreatische neuroendokrine Neoplasien (GEP-NEN). 1997 wurde die Studie auf Beschluss der GPOH initiiert, nachdem das Votum von der Ethikkommission der Universitätsklinik Lübeck erteilt wurde (97-125/23.12.1997). Seit 2008 befindet sich die Studienzentrale an der Universitätskinderklinik Magdeburg.

Die GPOH-MET 97 Studie ist eine prospektive, nicht-randomisierte, multizentrische Therapieoptimierungsstudie, deren interdisziplinäre Studienkommission aus Fachärzten der pädiatrischen Hämato-Onkologie, Kinderchirurgie, Viszeralchirurgie, Pathologie, Endokrinologie, Nuklearmedizin, Innere Medizin und Humangenetik sowie einem medizinischen Biometriker zusammengesetzt ist. Voraussetzung zur Studienteilnahme ist das Einverständnis zur Datenweitergabe vom Sorgeberechtigten und im Falle eines Patienten mit vollendetem 14. Lebensjahr auch zusätzlich vom Patienten selbst.

Die Seltenheit dieser Tumore führt zu vielen Unklarheiten hinsichtlich der Bedeutung und des Verhaltens, was wiederum zu Unsicherheiten in der Behandlung der Patienten führt. Ziel dieser Studie ist daher die deutschlandweite Erfassung möglichst aller Kinder mit einer der o. g. Entitäten, um ein einheitliches und optimiertes Vorgehen bezüglich Diagnostik, Therapie und Nachsorge zu erstellen und dadurch die zum Teil fatale Prognose zu verbessern. Des Weiteren wird nach Risiko- und Prognosefaktoren zur möglichen Verbesserung der Behandlung gesucht.

2.1.1. Therapieempfehlungen gemäß GPOH-MET 97 Studienprotokoll

An erster Stelle der Therapieempfehlungen steht die möglichst komplette Resektion des Tumors. Die Empfehlungen zur systemischen Therapie sind abhängig vom Resektionsstatus und vom Tumorstadium. Die adjuvante und neoadjuvante Chemotherapie besteht aus der intermittierenden Gabe von Vincristin, Ifosfamid und Adriamycin (NN-I) sowie Carboplatin und Etoposid (NN-II) (Tab. 9). Parallel zur Chemotherapie beginnt die Therapie mit Mitotane. ACx werden wie ACC behandelt.

Tab. 9: Chemotherapie Zyklen (NN-Blöcke) gemäß GPOH-MET 97 Empfehlungen

Zyklus	Zytostatika	Dosis, Applikationsart	Applikation
NN-I	Vincristin	1,5 mg/m^2 KOF i.v. (max. 2 mg ED)	Tag 1 und 8
	Ifosfamid	1000 mg/m^2 KOF p.i. (1 h)	Tag 1 - 5
	Adriamycin	35 mg/m^2 p.i. (4 h)	Tag 2 und 4
NN-II	Carboplatin	125 mg/m^2 p.i. (1 h)	Tag 1 - 5
	Etoposid	100 mg/m^2 p.i. (2 h)	Tag 1 - 5

i.v. intravenös; KOF Körperoberfläche; ED Einzeldosis; p.i. per infusionem

Gemäß dem Studienprotokoll der GPOH-MET 97 Studie ist bei allen vollständig resezierten Tumoren im Stadium I, II sowie Stadium III ohne Lymphknotenbeteiligung (T3 N0 M0 R0) keine systemische Chemotherapie erforderlich. Tumore im Stadium III mit Lymphknotenbeteiligung (T1-2 N1 M0 R0) erhalten 4 Zyklen Chemotherapie (NN I/II/I/II) sowie parallel dazu Mitotane über 9 Monate. Die Hochrisikogruppe (R1/2-Resektion, Stadium IV) wird mit 8 Zyklen Chemotherapie (NN I/II/I/II/I/II/I/II) und über 18 Monate mit Mitotane behandelt (Abb. 5).

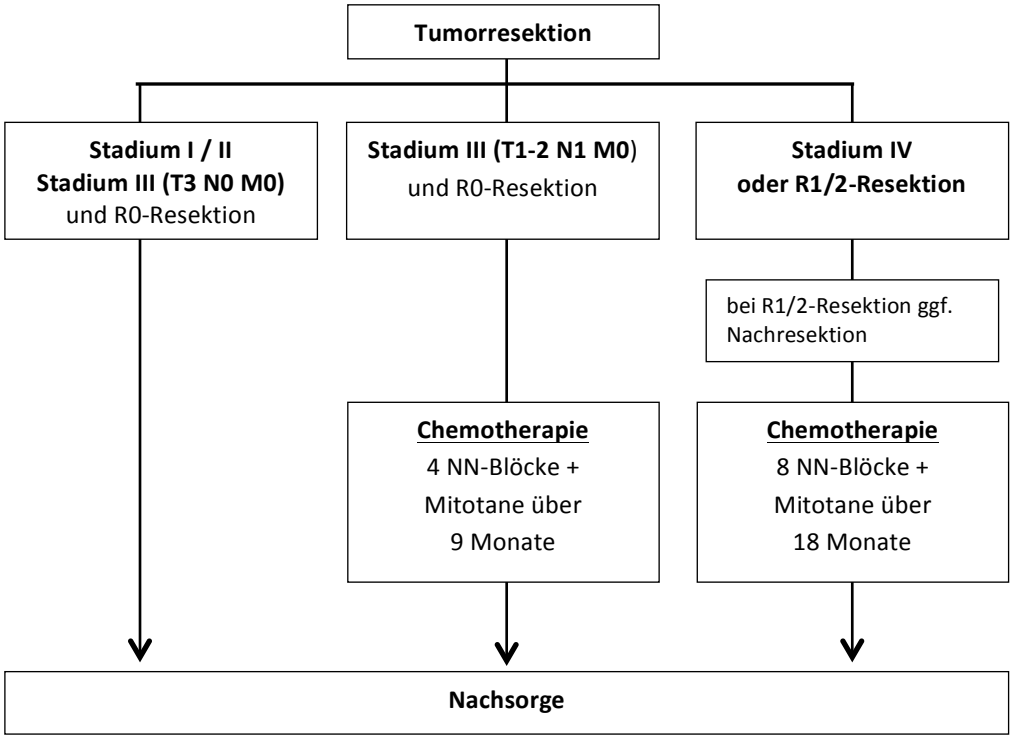


Abb. 5: Therapieempfehlungen für das ACC im Kindes- und Jugendalter gemäß GPOH-MET 97 Studie

Bei primär inoperablen Tumoren werden präoperativ je nach Therapieansprechen 2 bis 4 NN-Zyklen und Mitotane verabreicht. Wird durch die neoadjuvante Chemotherapie ein Downstaging zum Stadium I, II oder III (T3 N0 M0) erreicht, wird postoperativ trotzdem mit weiteren 2 - 4 NN-Blöcken und Mitotane über mindestens 9 Monate behandelt (Abb. 6).

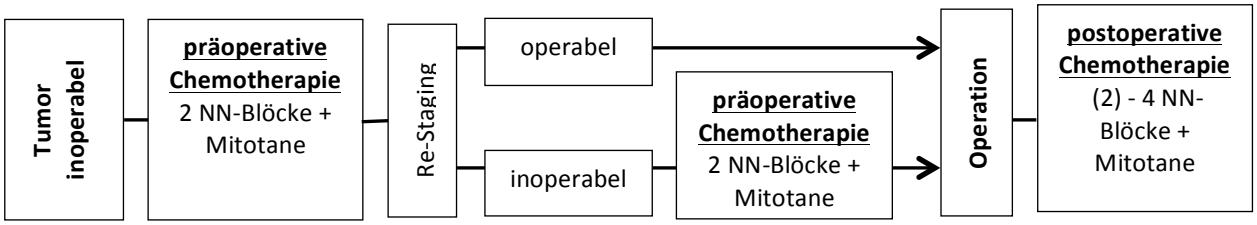


Abb. 6: Therapieempfehlungen bei inoperablem ACC gemäß GPOH-MET 97 Studie

Da die Tumore in der Regel nicht strahlensensibel sind, wird eine Strahlentherapie lediglich in Palliativsituationen in Erwägung gezogen.

Die Therapieempfehlungen in einer Rezidiv-Situation sind abhängig von einer vorhergehenden Zytostatikatherapie sowie des Ausmaßes des Rezidivs und werden individuell entschieden.

2.2. Patienten

In der GPOH-MET 97 Studie wurden zwischen 1997 und 2011 insgesamt 60 Patienten mit einem adrenokortikalen Karzinom (N=50) bzw. adrenokortikalen Tumor unklarer Dignität (N=10) erfasst. Die Behandlung dieser Patienten erfolgte in 30 verschiedenen kinderonkologischen Zentren und in den meisten Fällen nach den Therapieempfehlungen der GPOH-MET 97 Studie.

2.3. Methoden

Die Erfassung der Patientendaten umfasste allgemeine Patientencharakteristika, die bisherige Krankengeschichte und Familienanamnese, die aktuelle Krankengeschichte bezüglich des ACT, des Therapieverlaufs und der Nachsorge inklusive der Erfassung von Rezidiven, Todesfällen, therapiebedingten Spätfolgen und Zweitmalignomen. Die notwendigen Informationen wurden mittels Aktenrecherche aus den zur Verfügung gestellten Epikrisen, klinischen Befunden, Operationsberichten und Pathologiebefunden herausgearbeitet und in einer Excel-Tabelle systematisch erfasst. Bei unvollständiger Datenlage wurden die jeweiligen Kliniken angeschrieben und um Vervollständigung der Unterlagen gebeten.

Entsprechend des Datenschutzgesetztes wurden die Daten in anonymisierter bzw. pseudonymisierter Form analysiert und veröffentlicht. Das Einverständnis zur Datenweitergabe lag von den Sorgeberechtigten und bei einem Patientenalter ab 15 Jahren zusätzlich vom Patienten vor. Konnte kein Einverständnis eingeholt werden, wurden die Daten anonymisiert, wodurch keine weiteren Statusabfragen im Verlauf der Therapie bzw. Nachsorge erfolgen konnten.

2.3.1. Tumoreigenschaften

Das Tumorvolumen zur Berechnung ging entweder aus dem pathologischen Befund hervor oder wurde unter Berücksichtigung der mathematischen Formeln zur Volumenberechnung aus den

vorliegenden Tumormaßen berechnet. War keine Tumorgröße im Pathologiebefund vermerkt oder fehlte dieser, wurden die Tumormaße aus dem radiologischen Befund verwendet. Ebenso wurden bei primär inoperablen Tumoren die Volumina unter Zuhilfenahme der radiologischen Befunde ermittelt. Auch für die Fragen nach der Invasivität des Tumors und dem Vorliegen von Metastasen wurde die Bildgebung zu Hilfe genommen, falls es nicht bereits aus dem chirurgischen oder pathologischen Bericht hervorging.

2.3.2. Chirurgie

Über den Resektionsstatus gab in der Regel der histopathologische Befund Aufschluss. Ergab dieser keine sichere Aussage über den Resektionsstatus, wurde der Operationsbericht hinzugezogen. Auch bezüglich der Frage nach einer intraoperativen Tumorruptur wurde der chirurgische Bericht durchgearbeitet.

2.3.3. Histopathologie

Das Studienprotokoll der GPOH-MET 97 Studie sieht für jeden Patienten eine Zweitbegutachtung des Tumorpräparates durch die Referenzpathologie der GPOH vor (Kinderpathologie der Univ.-Klinik Kiel, zentrales Kinder-Tumorregister).

2.3.4. Mitotane

Der Hersteller des Mitotane (Lysodren®), die HRA pharma, bietet seit 2004 den sogenannten Lysosafe Service an. Hierüber können regelmäßig und kostenfrei die Medikamentenspiegel bestimmt werden. Die GPOH-MET 97 Studie hat in Abstimmung mit der Firma einen Zugang zu den Medikamentenspiegeln der mit Mitotane behandelten Studienpatienten. Dadurch wurde es möglich, einen Überblick über die Dosierungen und die dazugehörigen Plasmakonzentrationen und damit einen Einblick in die individuelle Pharmakokinetik zu bekommen. Informationen über Nebenwirkungen, Komplikationen, Patienten-Compliance, Dosierung sowie Therapiebeginn, Therapieende, -Pause und ggf. -Abbruch wurden von den Kliniken eingeholt.

2.3.5. Nachbeobachtung

Für die Nachbeobachtung der Patienten im Rahmen der onkologischen Nachsorge wurden die betreuenden Ärzte bzw. Kliniken angeschrieben und um einen Statusbericht sowie aktuelle Befunde der Nachsorgeuntersuchungen gebeten. Zur Vereinfachung und Vereinheitlichung wurde ein standardisierter Statusbogen erstellt und an die jeweiligen Kliniken und Ärzte gesandt.

Auf dem Statusbogen werden folgende Punkte abgefragt:

1. Remissionszustand des Patienten?
2. Befunde der bildgebenden Diagnostik?
3. Befunde der Labordiagnostik (NNR-Hormone, Steroidprofil)?
4. Rezidiv, Metastasen?
5. Zweittumor?
6. Spätfolgen?
7. Erfolgt eine Hormonsubstitution?
8. Nachsorge in anderer Klinik?
9. Patient aus der Betreuung verloren?
10. Patient verstorben?

2.4. Definitionen, Endpunkte

Bezüglich des Outcomes wurde zwischen Gesamtüberleben (overall survival; OS) und ereignisfreiem Überleben (eventfree survival; EFS) unterschieden. Als Ereignis galt dabei ein Rezidiv, Metastasen oder der Tod des Patienten. Beim Gesamtüberleben galt das Versterben des Patienten als Endpunkt. Spätfolgen im Sinne von therapiebedingten Folgen sowie das Auftreten von Zweittumoren als Therapiefolge oder im Rahmen eines Tumorsyndroms wurden ebenfalls erfasst.

2.5. Statistik und Biometrie

Für die statistischen Analysen wurde das Statistikprogramm SPSS v. 19 verwendet. Eine statistische Signifikanz lag bei einem p-Wert unter 0,05 vor. Ein p-Wert unter 0,001 galt als hochsignifikant. Für die Überlebensraten (EFS und OS) wurde die Kaplan-Maier-Schätzung eingesetzt. Verglichen wurden die Überlebenswahrscheinlichkeiten mit Hilfe des Log-rank-Tests. Ebenfalls wurde der Chi-Quadrat-Test (χ^2-Test) zur Überprüfung von Abhängigkeiten zwischen zwei oder mehr Merkmalen genutzt. Der Mann-Whitney U-Test diente dem Vergleich unabhängiger Patientengruppen. Mögliche Zusammenhänge zwischen zwei Merkmalen wurden zusätzlich mittels der Rangkorrelation nach Spearman untersucht. Der dabei berechnete Rangkorrelationskoeffizient (r_S) kann Werte zwischen -1 und +1 annehmen, wobei ein positiver Wert einen positiven Zusammenhang, ein negativer Wert einen negativen Zusammenhang und ein Wert von 0 keinen Zusammenhang bedeutet. Zur Berechnung eines Grenzwertes (cut-off) wurde die Receiver Operating Characteristic (ROC)-Kurve bzw. Grenzwertoptimierungskurve zu Hilfe genommen.

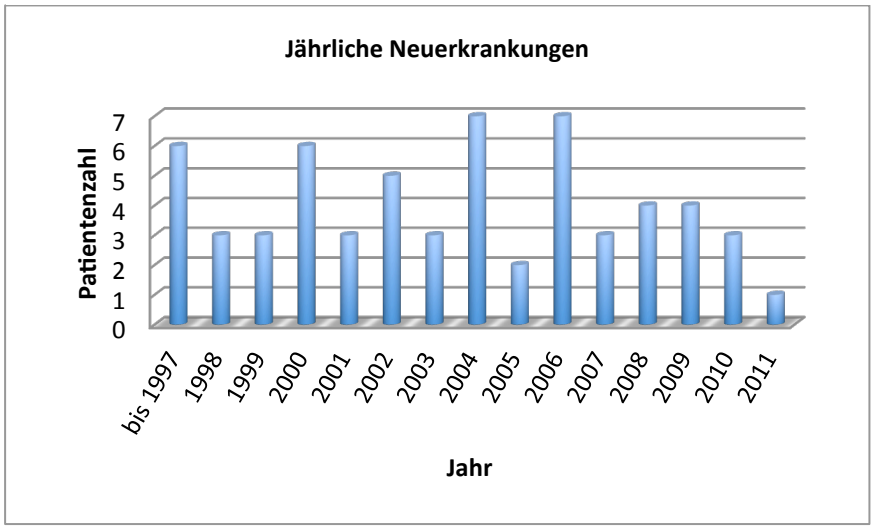
Die Ergebnisse der Berechnungen wurden vom Statistiker der GPOH-MET 97 Studie überprüft.

3. Ergebnisse

3.1. Allgemeine Patientendaten

Durchschnittlich 4 neuerkrankte Kinder wurden pro Jahr in die GPOH-MET 97 Studie gemeldet (MW 4 Pat./Jahr; Median 3 Pat./Jahr; 1 – 7 Pat./Jahr) (Abb. 7).

Abb. 7: Jährliche Meldezahlen neuerkrankter pädiatrischer ACC Patienten

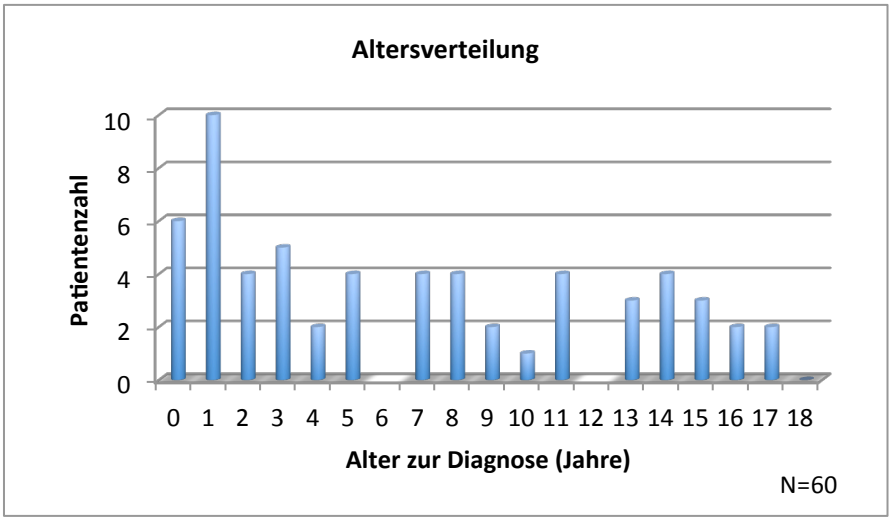


*Neuerkrankungen, die an die GPOH-MET 97 Studie gemeldet wurden

Alter und Geschlecht

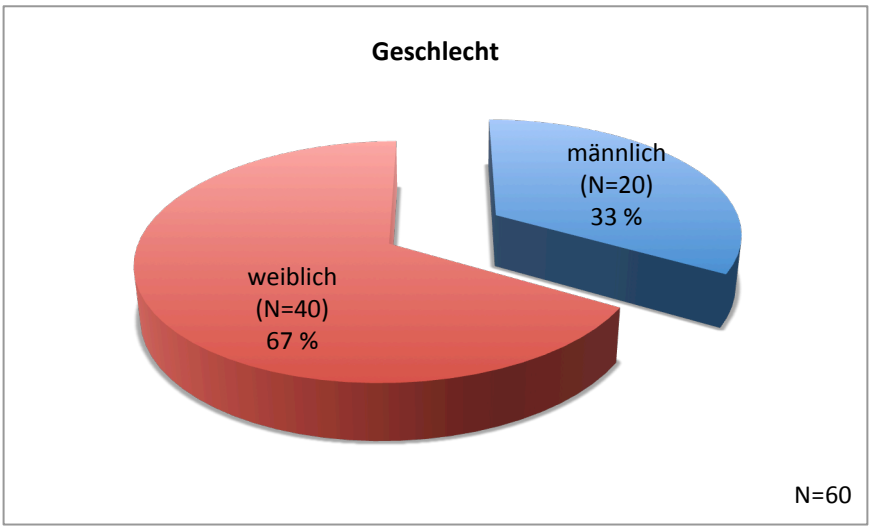
Das mittlere Alter zum Diagnosezeitpunkt lag bei 7,2 Jahren (0,24 – 17,8 J.; Median 5,9 J.). Der Diagnosezeitpunkt ist definiert als Datum der Biopsie oder Tumorresektion, bei der erstmals die Diagnose histologisch gesichert wurde. Die Mehrheit war jünger als 4 Jahre (N=25, 41,7 %) (Abb. 8). Ein Alter unter 4 Jahren wies ein signifikant besseres Gesamtüberleben auf (82,8 % bei < 4 Jahre vs. 50,3 % bei ≥ 4 Jahre; p=0,011). Das ereignisfreie Überleben unterschied sich nicht signifikant.

Abb. 8: Altersverteilung



Von den 60 Patienten waren 20 männlichen und 40 weiblichen Geschlechts, entsprechend ergab sich ein Geschlechtsverhältnis zwischen Jungen und Mädchen von 1 : 2 (Abb. 9).

Abb. 9: Geschlechtsverteilung



Bisherige Krankengeschichte und Familienanamnese

Bei 11 der insgesamt 60 Patienten lagen in der Eigenanamnese eine oder mehrere Vorerkrankungen vor. Zwei dieser Patienten wiesen eine Hemihypertrophie auf, 1 Patient ein Dysmorphiesyndrom mit Verdacht auf Mucopolysaccharidose (Morbus Morquio) und 1 Patient erhielt Wachstumshormone bei bekanntem Ullrich-Turner-Syndrom (Tab. 10).

Tab. 10: Auflistung der jeweiligen Vorerkrankungen

Patient	Vorerkrankung
1	Hemihypertrophie rechtes Bein
2	Hemihypertrophie rechtes Bein, Mikrozephalus, Retardierung, Nephrokalzinose beidseits
3	Dysmorphiesyndrom mit Wirbelsäulen- und Skelettfehlbildung, polyzystische Nieren, Verdacht auf Morquio Syndrom (Mucopolysaccharidose)
4	Ullrich-Turner-Syndrom unter Wachstumshormontherapie, Hufeisenniere, Psoriasis
5	häutige Syndaktylie linker Fuß, Hexadaktylie linker Fuß und linke Hand; massive Adipositas
6	Nierenagenesie rechts
7	Mikrozephalus
8	2 kleine Hämangiome
9	kutanes Hämangiom am Rücken
10	nicht ossifizierendes Fibrom mit Z.n. Femurfraktur
11	Nephrokalzinose

3.2. Symptome

In 80 % der Fälle wiesen die Patienten klinische Zeichen eines Hormonexzesses auf. Dabei war die Virilisierung mit knapp 80 % am häufigsten vertreten (Tab. 11), aber nur zu 41,3 % (N=19) als isolierte Virilisierung. Seltener präsentierten sich die Patienten mit einem Cushing Syndrom (25,9 %), welches immer in Kombination mit einer Virilisierung auftrat. Es gab aber auch Patienten (12,5 %), bei denen unspezifische Bauchschmerzen zur Arztkonsultation und dem Befund eines ACT führten. Bei 10,9 % waren die Bauchschmerzen das einzige Symptom, ohne klinische Zeichen eines Hormonexzesses. In 80,2 % der Fälle führten die durch den Hormonexzess bedingten Tumorsymptome zur Konsultation eines Arztes. Bei 8,5 % fiel die klinische Hormonaktivität oder ein tastbarer Bauchtumor erst im Rahmen einer Vorsorgeuntersuchung auf. Als Zufallsbefund bei anderweitiger Diagnostik wurden 11,3 % der Tumore entdeckt (z.B. Tumorzapfen bei Echokardiographie bemerkt).

Tab. 11: Häufigkeit beschriebener Symptome

Symptome	N=*	Anzahl Patienten	Prozent
Virilisierung, allgemein	58	46	79,3 %
Pubesbehaarung	56	39	69,6 %
Akne	54	25	46,3 %
Gewichtszunahme / Adipositas	54	22	40,7 %
Klitorishypertrophie	56	17	30,4 %
arterielle Hypertonie	55	16	29,1 %
Müdigkeit, Schwitzen, Leistungsknick, Schwäche, Kopfschmerz	54	15	27,8 %
Cushing Syndrom, allgemein	58	15	25,9 %
Hochwuchs	55	13	23,6 %
tiefe Stimme	54	12	22,2 %
Peniswachstum	58	11	19,0 %
Bauchschmerzen bzw. Rückenschmerzen	55	9	16,4 %
Schweißgeruch	54	7	13,0 %
Schwindel, Übelkeit, Erbrechen	54	6	11,1 %
Menstruationsstörung (sekundäre Amenorrhoe)	58	5	8,6 %
fettige Haare	53	3	5,7 %
Alopezie	54	2	3,7 %

* nicht alle der hier aufgeführten Symptome gingen gleichermaßen aus den Anamnesen bzw. Epikrisen der Patienten hervor, so dass sich die Gesamtzahl N zwischen den Zeilen unterscheidet

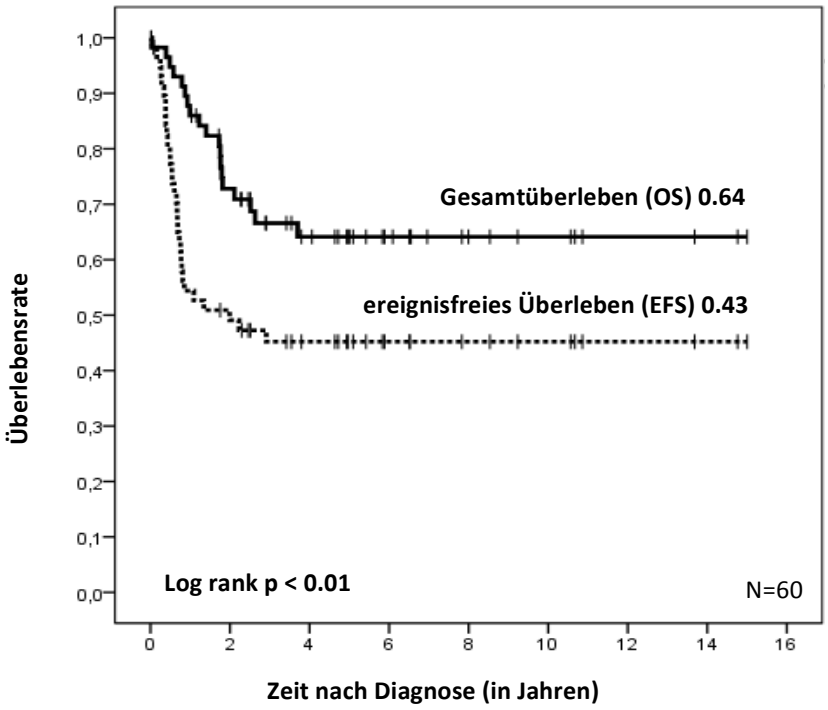
Das prädiagnostische symptomatische Intervall (PSI), die Zeit vom ersten Symptom bis zur Diagnosestellung, reichte im Schnitt 13,7 Monate (0,4 – 147,2 Monate; Median 5,2 Monate; N=53),

demnach mehr als ein 1 Jahr. Hinsichtlich Alter, Geschlecht, Diagnose oder Jahr der Diagnose gab es zwar keine signifikanten Unterschiede, allerdings war das PSI bei den Knaben mit durchschnittlich 21 Monaten doppelt so lang wie bei den Mädchen (MW_{PSI} 10 Monate).

3.3. Gesamtüberleben und ereignisfreies Überleben

Die Nachbeobachtung der insgesamt 60 erfassten Patienten erfolgte im Durchschnitt über einen Zeitraum von 4,4 Jahren (Median 3,2 Jahren; 0,1 – 15 Jahre). Das Gesamtüberleben betrug 64,8 % und unterschied sich signifikant vom ereignisfreien Überleben (43,4 %) (Abb. 10). Demnach gibt es trotz des Auftretens eines Rezidivs noch Überlebenschancen.

Abb. 10: Gesamtüberleben und ereignisfreies Überleben



Zur besseren Übersicht werden die Subgruppenanalysen in den nachfolgenden Abschnitten bei den entsprechenden Parametern dargestellt.

3.4. Diagnostik

Da in der überwiegenden Mehrheit der Fälle die klinischen Symptome des Hormonexzesses zur Arztkonsultation führten, folgten endokrinologische sowie radiologische Untersuchungen in der Regel relativ rasch. Präoperative Biopsien wurden in manchen Fällen trotz eindeutiger klinischer, laborchemischer und radiologischer Befunde durchgeführt.

Labordiagnostik / Hormonanalysen

Eine gesteigerte Hormonaktivität konnte laborchemisch in 88,1 % (N=59) nachgewiesen werden. Entsprechend der klinischen Symptome zeigte sich mit 84,5 % am häufigsten ein Androgen-Exzess und zu 71,7 % eine Kombination aus Androgen- und Kortikoid-Exzess. Pathologisch erhöhte Glukokortikoid-Konzentrationen gab es bei 77,4 %, erhöhte Mineralokortikoide bei 32,1 % und erhöhte Östrogene bei 20,5 %. Ein Steroidprofil wurde leider nur bei 22 Patienten (36,7 %) präoperativ angefertigt. Positiv im Sinne von pathologisch erhöhten Steroidvorstufen war das Steroidprofil in 90,9 % der Fälle (N=20).

Bildgebung

Die Abdomen-Sonographie war das am häufigsten verwendete bildgebende Verfahren und erbrachte meist den ersten Hinweis auf eine Raumforderung im Bereich der Nebennieren. In der Regel wurde dann eine MRT des Abdomens zur Verifizierung der Raumforderung angeschlossen. Im Kindesalter wird auf Grund der hohen Strahlenbelastung wenn möglich die MRT einer CT vorgezogen. Im Laufe der Zeit wurde auch vermehrt auf die PET/CT zurückgegriffen, insbesondere im Rahmen der Ausbreitungsdiagnostik und der Suche nach Metastasen.

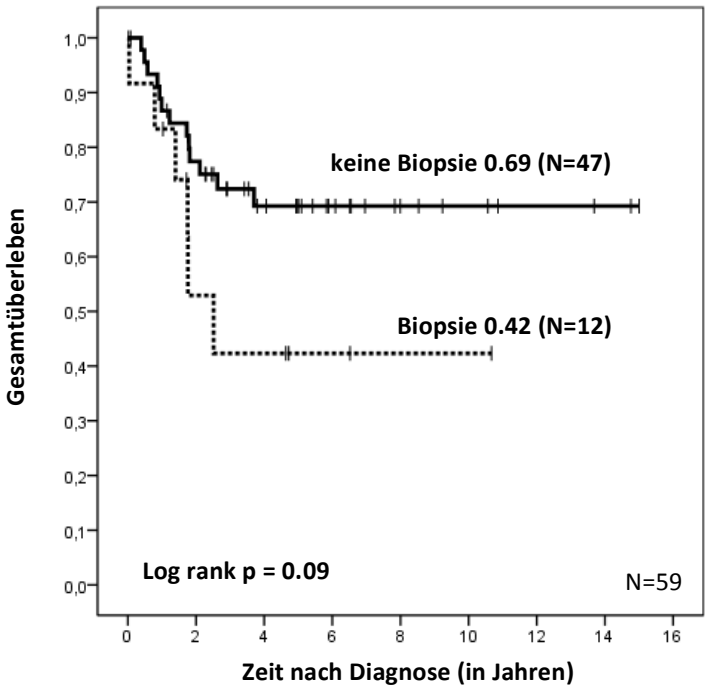
Präoperative Biopsie

Eine präoperative Biopsie wurde bei insgesamt 12 von 59 Patienten (20,3 %) durchgeführt. Die Probenentnahme erfolgte bei 9 Patienten als offene Biopsie und bei 3 Patienten als Feinnadelbiopsie. Signifikanzen zum Alter oder dem Tumorvolumen ergaben sich nicht.

Bezüglich des Outcomes erlitten 9 der 12 bioptierten Patienten ein Rezidiv (75 %) und 6 Patienten (50 %) waren innerhalb des Beobachtungszeitraumes verstorben. Im Vergleich dazu waren es bei den restlichen 47 Patienten ohne Biopsie 22 Patienten (46,8 %), bei denen ein Rezidiv auftrat und 13 Patienten verstarben (27,7 %). Diese schlechtere Prognose in Bezug auf eine durchgeführte Probenentnahme spiegelt sich auch deutlich in der Kaplan-Meier-Überlebenskurve wieder (Abb. 11).

Die Unterschiede zwischen beiden Gruppen hinsichtlich des Gesamtüberlebens sind zwar nicht signifikant, zeigen aber einen statistischen Trend (69 % vs. 42 %; p=0,09).

Abb. 11: Gesamtüberleben in Abhängigkeit zur Biopsie



Molekulargenetische Untersuchungen

Bei lediglich 14 der 60 Patienten (23,3 %) wurde eine molekulargenetische Analyse hinsichtlich Li-Fraumeni Syndrom, MEN-1-Syndrom, Beckwith-Wiedemann-Syndrom (BWS) oder Carney-Komplex veranlasst. Bei 6 dieser Patienten konnte eine p53-Mutation nachgewiesen werden, wobei 2/3 zum Diagnosezeitpunkt unter 4 Jahre alt waren (Tab. 12).

Tab. 12: p53-Mutationsstatus der betroffenen Patienten

Patient	Alter zur Diagnose	p53-Mutation
1	1,1 Jahre	genaue Mutation nicht bekannt
2	1,6 Jahre	heterozygote Mutation: c.536G>A (p.Arg158His)
3	2,0 Jahre	heterozygote Mutation: c.1010G>A (p.Arg337His)
4	3,6 Jahre	heterozygote Mutation: c.1010G>A (p.Arg337His)
5	7,0 Jahre	heterozygote Mutation: Arg248Gln
6	8,3 Jahre	1.) heterozygote Mutation: c.1009C>T (p.Arg337Cys) 2.) heterozygote Mutation ohne Phänotyp: c.215C>G (p.Pro72Arg)

Ausgeschlossen werden konnte ein MEN-1-Syndrom bei 4 Patienten, ein BWS bei 2 Patienten sowie ein Carney-Komplex bei einem Patienten. Bei 2 Patienten wurde zwar eine genetische Analyse veranlasst, allerdings lag uns kein Befund vor.

3.5. Tumorausbreitung und Metastasierung

Ein lokalisiertes, also auf die Nebenniere begrenztes Tumorwachstum im Sinne eines Stadium I und II fand sich bei 31 der 60 Patienten (51,7 %). 21 Patienten (35 %) wiesen ein infiltratives Tumorwachstum ins umgebende Gewebe oder die Nachbarorgane auf. Einen Tumorzapfen in der Vena cava inferior fand man bei 12 Patienten (20 %).

Metastasen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung konnten bei 12 Patienten (20 %) nachgewiesen werden. Mit Abstand am häufigsten traten dabei Lungenmetastasen auf (N=10). Leber- und Lymphknotenmetastasen fand man bei jeweils 4 Patienten, eine ossäre Metastasierung bei 3 Patienten und ZNS-Metastasen bei 1 Patienten.

Eine sekundäre Metastasierung im Rahmen eines Rezidivs erlitten 23 Patienten (38,3 %). Dabei kam es zur Metastasierung in die Lungen in 21 Fällen, in die Leber in 10 Fällen, in 7 Fällen waren Lymphknotenmetastasen nachweisbar, 4 Patienten entwickelten Knochenmetastasen und 2 Patienten intrakranielle Metastasen.

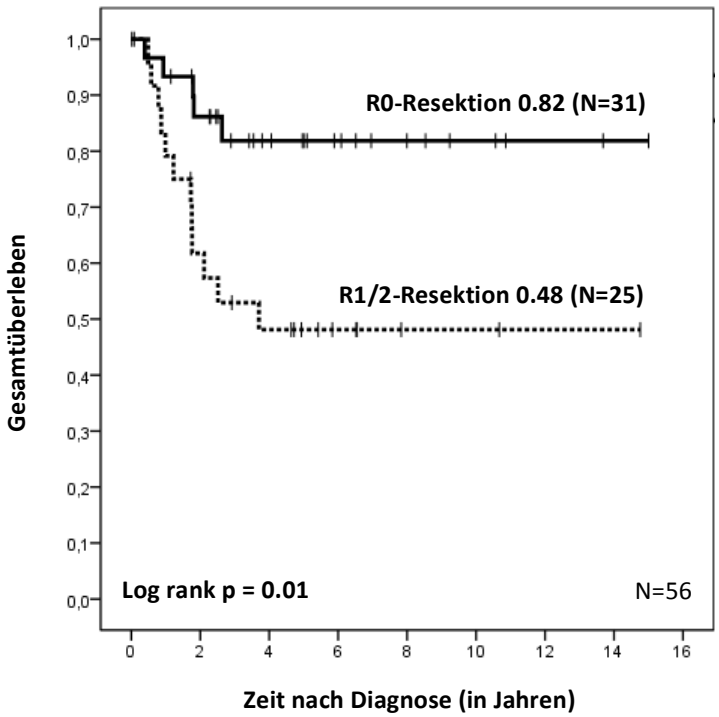
3.6. Chirurgische Therapie

Bei 80 % aller Patienten (48 Pat.) konnte eine primäre Tumorresektion erfolgen. Die restlichen 12 Patienten erhielten initial eine Chemotherapie, wonach 8 der 12 Patienten (66,7 %) operiert werden konnten. Bei den anderen 4 Patienten wurde der Tumor als inoperabel eingestuft.

Resektionsstatus

Von den insgesamt 56 operierten Patienten wurde bei 55,4 % (31 Pat.) der Tumor komplett entfernt, während bei 25 Patienten (44,6 %) nur eine R1- bzw. R2-Resektion erfolgte. Der Resektionsstatus nimmt eine besondere Stellung hinsichtlich des weiteren Krankheitsverlaufs ein, da ohne komplette Tumorresektion in der Regel keine Heilung erreicht werden kann. Das spiegelt sich auch im Gesamtüberleben wieder. Abbildung 12 zeigt das Gesamtüberleben in Abhängigkeit zum Resektionsstatus. Es gibt signifikante Unterschiede zwischen den Patienten mit kompletter und denen mit inkompletter Tumorresektion. Die 4 Patienten mit inoperablen Tumoren wurden in diese Grafik nicht einbezogen. Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen diesen beiden Gruppen hinsichtlich Alter und Tumorvolumen.

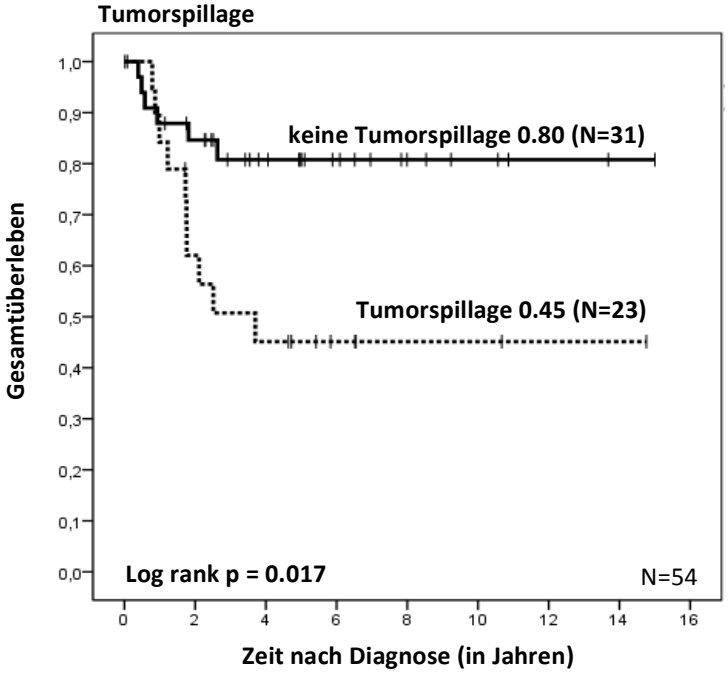
Abb. 12: Gesamtüberleben in Abhängigkeit zum Resektionsstatus



Tumorruptur, Tumorspillage

Neben dem Resektionsstatus ist eine intraoperative Tumorruptur nahezu genauso bedeutend für das Outcome. Bei insgesamt 11 Patienten wurde von einer Tumorruptur berichtet. Ähnlich wie bei der präoperativen Biopsie gibt es bezüglich des Gesamtüberlebens keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten mit und ohne Tumorruptur, aber es gibt einen statistischen Trend. Fasst man jedoch die Patienten mit Tumorruptur und die Patienten mit präoperativer Biopsie als Gruppe zusammen, findet man signifikante Unterschiede im Gesamtüberleben. Patienten mit Tumorspillage (Biopsie bzw. Ruptur) wiesen ein signifikant schlechteres 5 Jahres-Überleben von 45 % im Vergleich zu 80 % ohne Tumorspillage auf (p=0,017) (Abb. 13). Die 4 Patienten mit inoperablem Tumor wurden auch für diese Berechnung ausgeschlossen.

Abb. 13: Gesamtüberleben in Abhängigkeit zur Tumorspillage



Operationsart

Nahezu alle Operationen erfolgten als Laparotomie. Lediglich in einem Fall wurde der Tumor laparoskopisch entfernt. In einem anderen Fall wurde die als Laparoskopie begonnene Tumorresektion angesichts einer Tumorruptur in eine offene Operation umgewandelt. Auf Grund der fehlenden Vergleichsgruppe konnte bezüglich der Operationstechnik keine Aussage über einen möglichen Einfluss auf das Outcome gemacht werden.

Sekundäroperation

Weitere Operationen mussten insgesamt bei 21 Patienten erfolgen, zum einen bei Auftreten eines Lokalrezidivs (N=10), zum anderen bei Vorliegen von Fernmetastasen (N=11).

3.7. Histopathologie

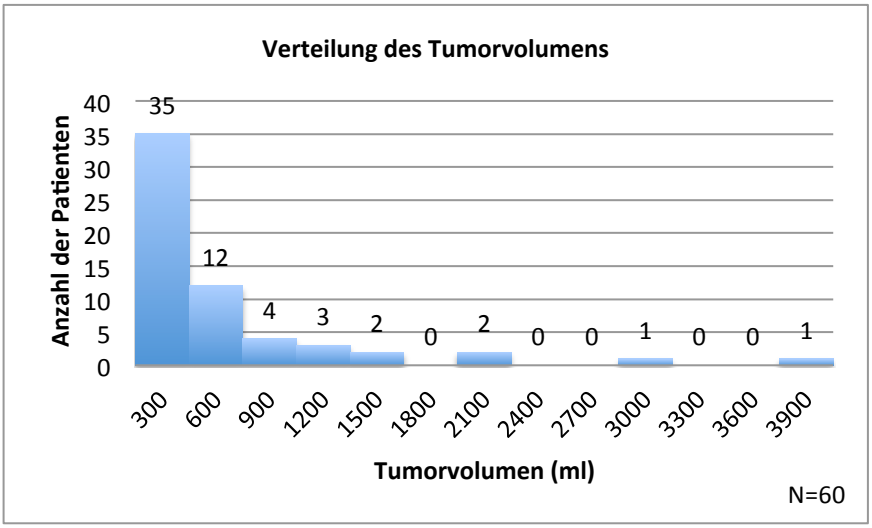
Referenzpathologie

Eine referenzpathologische Zweitbegutachtung wurde bei lediglich 45 der 60 Patienten (75 %) veranlasst. Im Verlauf der Studie lies sich jedoch eine steigende Tendenz verzeichnen. Bis 2002 betrachtet erfolgten Referenzbegutachtungen bei 61,5 % der Patienten im Vergleich zu 85,3 % ab 2003. Ab dem Jahre 2006 lag die Rate bei 100 %.

Tumorgröße

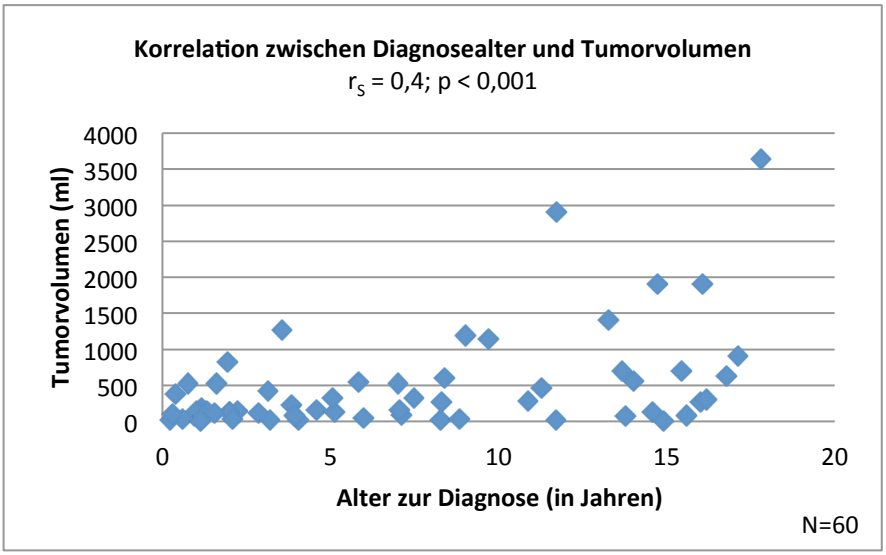
Das durchschnittliche Tumorvolumen betrug 471,8 ml (8,8 - 3645 ml; Median 169.9 ml). Die Mehrheit der Patienten wies relativ kleine Tumore unter 300 ml auf (Abb. 14).

Abb. 14: Verteilung des Tumorvolumens



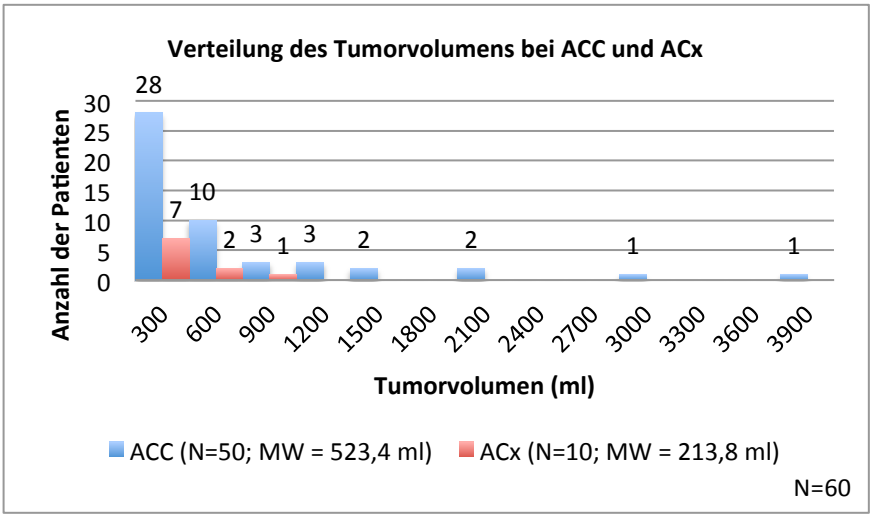
Es zeigte sich eine signifikante positive Korrelation zwischen Tumorvolumen und Diagnosealter (Korrelationskoeffizient r_S=0,4; p < 0,001). Die jüngeren Patienten wiesen meist Tumorvolumina unter 300 - 500 ml auf, während bei den älteren Patienten oft sehr große Tumore vorlagen (Abb. 15).

Abb. 15: Positive Korrelation zwischen Tumorvolumen und Diagnosealter



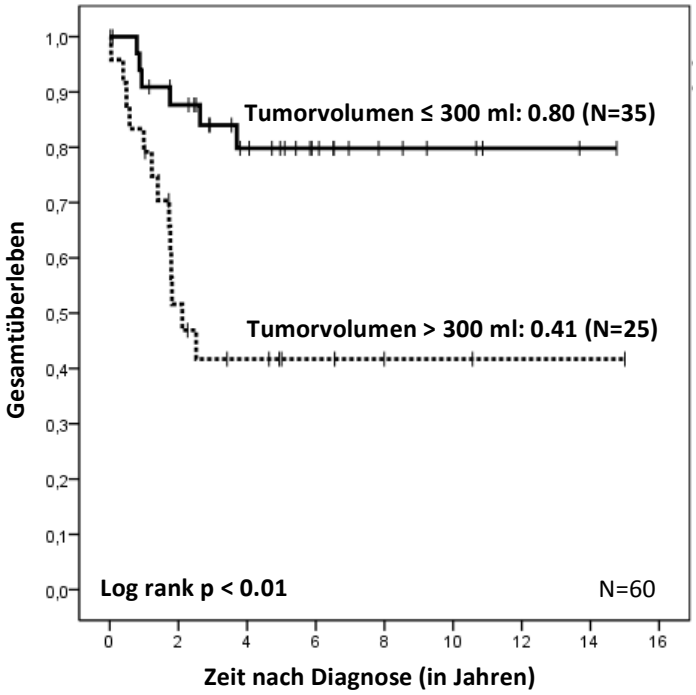
Zwischen ACx und ACC gab es signifikante Unterschiede hinsichtlich der Tumorgröße, wobei ACx kleinere Volumina aufwiesen (523.4 ml vs. 213.8 ml; p=0,02) (Abb. 16).

Abb. 16: Vergleich der Tumorvolumina zwischen ACC und ACx



Die Tumorgröße wies Assoziationen zum Outcome auf. Mittels Grenzwertoptimierungskurve (ROC) wurde der Grenzwert für das Tumorvolumen bei 300 ml gefunden. Patienten mit einem maximalen Tumorvolumen von 300 ml zeigten ein signifikant besseres Outcome mit einem Gesamtüberleben und einem ereignisfreien Überleben von 80,5 % und 60,1 % im Vergleich zu 41,7 % und 20,8 % bei Tumorvolumina über 300 ml (Abb. 17).

Abb. 17: Gesamtüberleben in Abhängigkeit zum Tumorvolumen



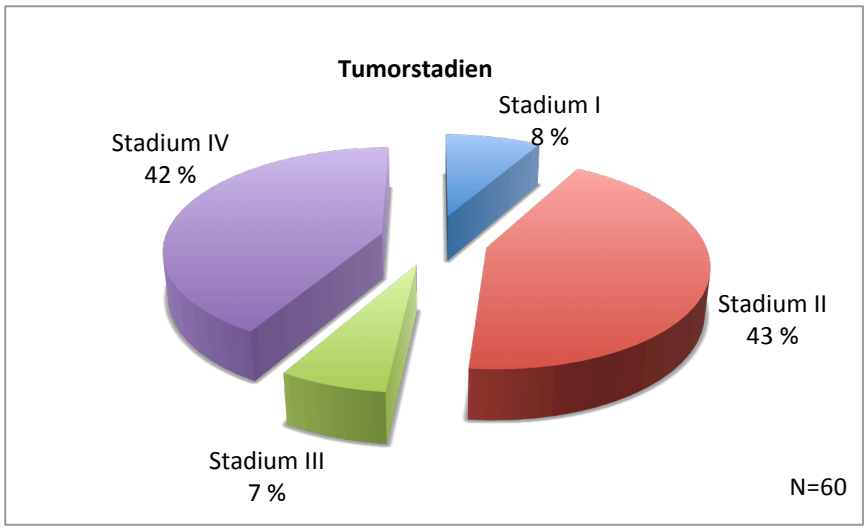
Dignität - Weiss-Score

Bei insgesamt 53 Patienten ging der Weiss-Score zur Dignitätsbeurteilung aus dem histopathologischen bzw. referenzpathologischen Befund hervor. Im Durchschnitt lag der Weiss-Score bei 4,0 Punkten (0 – 9 Pkt.). Die 43 ACC Patienten wiesen mit 4,4 Punkten eine signifikant höhere Punktzahl auf als die 10 ACx Patienten mit durchschnittlich 2,6 Punkten (p=0,002). Kein signifikanter Unterschied bestand hinsichtlich Alter, Geschlecht oder Tumorgröße. Insgesamt ist ein Weiss-Score unter 4 mit einem besseren Gesamtüberleben assoziiert (85,6 % bei Weiss < 4 vs. 55,6 % bei Weiss ≥ 4; p=0,032), jedoch nicht mit einem besseren ereignisfreien Überleben.

Tumorstadien

Die TNM-Klassifikation sowie die Stadieneinteilung erfolgte nach der internationalen Klassifikation laut UICC bzw. WHO 2004, wonach eine Tumorgröße von 5 cm über das Stadium I und II sowie eine Infiltration in die Umgebung und das Vorliegen von Metastasen über Stadium III und IV entscheiden. Im vorliegenden Patientenkollektiv zeigte sich eine nahezu identische Mehrheit von Stadium II (N=26) und Stadium IV Tumoren (N=25) (Abb. 18).

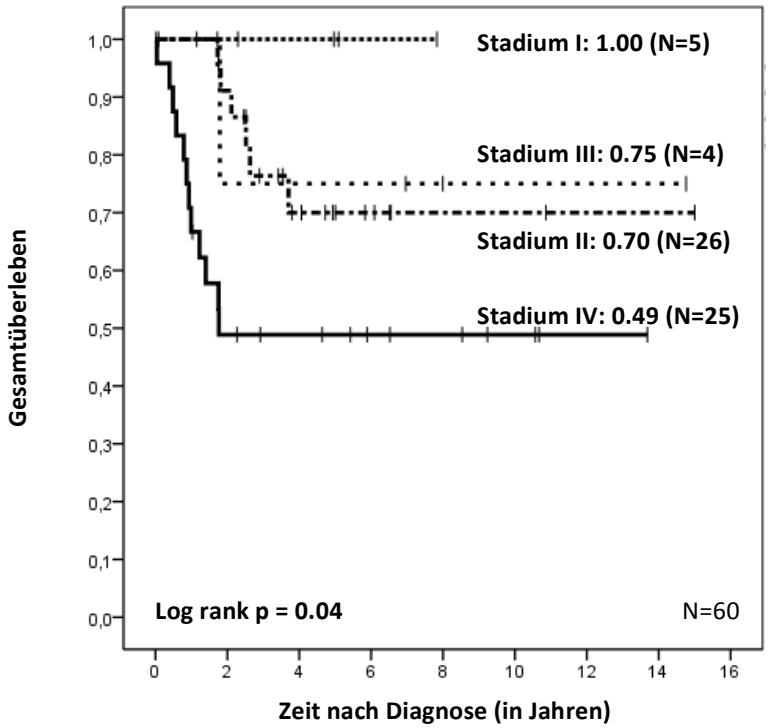
Abb. 18: Tumorstadien



Signifikante Unterschiede hinsichtlich der Prognose konnten zwischen den einzelnen Tumorstadien nachgewiesen werden. Das Gesamtüberleben lag für das Stadium I bei 100 %, Patienten galten nach der Tumorresektion demnach als geheilt. Mit zunehmendem Stadium sank die Überlebenswahrscheinlichkeit. Im Stadium II befand sich das ereignisfreie Überleben sowie das Gesamtüberleben bei 43,9 % bzw. 70 %, im Stadium III bei 25 % bzw. 75 % und im Stadium IV bei 36 % bzw. 49 % (Abb. 19). Erstaunlicher Weise überschnitten sich die beiden Überlebenskurven von Stadium II und III (Abb. 19), da das Gesamtüberleben im Stadium III unerwartet besser als im

Stadium II war. Das EFS war mit Ausnahme vom Stadium I in allen Stadien recht niedrig. Entsprechend gab es in all diesen 3 Stadien Fälle, in denen es zum Rezidiv kam. Jedoch stellte sich das EFS im Stadium III mit 25 % am schlechtesten dar, niedriger als im Stadium II (44 %) und sogar niedriger als im Stadium IV (36 %).

Abb. 19: Gesamtüberleben in Abhängigkeit zum Tumorstadium



Standardisierter Befundbogen

Da die Diagnosestellung und die Dignitätsbeurteilung aus histopathologischer Sicht oft Schwierigkeiten bereiteten und sich die Befunde der lokalen Pathologen in ihrem Umfang und der Qualität zuweilen stark unterschieden, wurde 2012 in Zusammenarbeit mit der Referenzpathologie ein standardisierter Befundbogen erarbeitet. Dieser Bogen wurde an die jeweilige Pathologie mit der Bitte versandt, ihn ausgefüllt an die GPOH-MET 97 Studienzentrale zurückzusenden. Zusätzlich wurde auch für den referenzpathologischen Befund ein ähnlicher Befundbogen erstellt, der seitdem verwendet wird und die Auswertung vereinfacht. Die Bögen enthalten wichtige Tumoreigenschaften, wie u. a. das Tumorgewicht, Kapselinvasion, Nekrosen, Mitosezahl sowie den Weiss-Score (Tab. 13).

Tab. 13: Histopathologischer Befundbericht für ACT (GPOH-MET 97 Studie in Zusammenarbeit mit dem Zentralen Kindertumorregister)

Histopathologische Tumoreigenschaften	
makroskopisch	Tumorgröße Tumorgewicht Nekrosen Tumor randbildend Hämorrhagien Infiltration von periadrenalem Gewebe / Nachbarorganen Gefäßeinbrüche (z.B. Vena cava, Vena renalis)
mikroskopisch	Nekrosen Anzahl Mitosen auf 50 HPF atypische Mitosen Gefäßinvasion Kapseldurchbruch Resektionsrand tumorfrei Proliferationsrate Ki-67 Weiss-Score
Lymphknoten	Anzahl untersuchter Lymphknoten Anzahl befallener Lymphknoten
Metastasen	Fernmetastasen vorhanden
Diagnose	ACA / ACC pTNM-Klassifikation Stadium

HPF = high power field (Hauptgesichtsfeld; Mikroskop-Ausschnitt bei 400-facher Vergrößerung)

3.8. Systemische Therapie

Insgesamt erhielten 24 der 60 Patienten (40 %) bezüglich des Primärtumors eine systemische Therapie gemäß des GPOH-MET 97 Protokolls in Form einer neoadjuvanten und/oder adjuvanten Therapie, als Polychemotherapie oder Mitotane-Monotherapie oder als Kombination beider. Im Rezidiv erhielten insgesamt 16 der 28 Patienten (57,1 %) eine systemische Therapie nach den Empfehlungen der GPOH-MET 97 Studie, 12 davon als Kombination aus Chemotherapie und Mitotane und 4 Patienten in Form einer Mitotane-Monotherapie.

3.8.1. Chemotherapie

Bei der Chemotherapie wurde je nach Therapiebeginn in neoadjuvante und adjuvante Therapie sowie in Rezidiv-Therapie unterschieden.

Neoadjuvante Chemotherapie

Insgesamt 12 Patienten erhielten eine neoadjuvante Chemotherapie. Bei 11 dieser Patienten wurde der Tumor initial als inoperabel eingestuft. Ein Patient erhielt unter dem Verdacht auf ein Nephroblastom eine präoperative Chemotherapie mit Vincristin und Actinomycin-D gemäß dem

damals gültigen Studienprotokoll der SIOP 93-01 Studie. Der Tumor zeigte darunter kein Ansprechen, konnte danach jedoch komplett entfernt werden. Histologisch stellte sich die Diagnose eines ACC Stadium IV heraus, so dass postoperativ die systemische Therapie gemäß GPOH-MET 97 Studie fortgeführt werden sollte. Allerdings wurde Mitotane von den Eltern abgelehnt und die Behandlung auf ihren Wunsch nach 2 Zyklen abgebrochen. Dennoch war der Patient nach ca. 10 Jahren in erster kompletter Remission. In 2 Fällen wurde mit einer anderen Chemotherapie als die der GPOH-MET 97 Studie begonnen und nach Diagnosesicherung eines ACC umgestellt. Insgesamt erhielten 11 Patienten parallel zu den Zytostatika eine Therapie mit Mitotane.

Mit Hilfe der neoadjuvanten Chemotherapie konnte bei 8 der 12 Patienten (66,7 %) die Tumorresektion ermöglicht werden, den Patienten mit initialem Verdacht auf Nephroblastom eingeschlossen. Das Intervall vom Beginn der Chemotherapie bis zur Tumorresektion lag im Mittel bei 4 Monaten. Eine komplette Resektion erfolgte in 5 Fällen (62,5 %). Von den 12 Patienten waren nach einer mittleren Beobachtungszeit von 6,1 Jahren 6 Patienten (50 %) am Leben.

Adjuvante Chemotherapie

Laut Studienempfehlung hätten insgesamt 29 Patienten eine postoperative Chemotherapie erhalten müssen, da 4 Patienten ein Tumorstadium III (T1-2 N1 M0) und 25 ein Tumorstadium IV aufwiesen. Jedoch bekamen lediglich 20 dieser Patienten (69 %) eine adjuvante Chemotherapie. Vier dieser Patienten erhielten wegen initialer Inoperabilität bereits eine neoadjuvante Chemotherapie und setzten diese nun postoperativ fort. Ein Patient im Stadium IV verstarb kurz nach dem ersten Chemo-Zyklus. Zusätzlich gab es 4 Patienten mit einem Tumorstadium II, die auf Grund einer intraoperativen Tumorruptur ebenfalls Chemotherapie erhielten.

Chemotherapie im Rezidiv

Eine Rezidiv-Therapie erhielten 16 Patienten auf Grund eines Lokalrezidivs mit oder ohne Fernmetastasen (N=9) bzw. auf Grund von Sekundärmetastasen ohne Lokalrezidiv (N=7). Das primäre Tumorstadium war dabei in 8 Fällen ein Stadium II (50 %), in 2 Fällen ein Stadium III (12,5 %) und in 6 Fällen ein Stadium IV (37,5 %). 5 der 16 Patienten (31,3 %) erhielten vor der Rezidiv-Therapie bereits adjuvant 2 bis 6 NN-Zyklen. 2 dieser 5 Patienten entwickelten ein Lokalrezidiv und 3 Patienten sekundäre Metastasen. Einer dieser Patienten mit einem initial sehr kleinen pT2-Primärtumor, aber primärer Lebermetastasen bekam postoperativ lediglich 4 statt 8 NN-Blöcke ohne Mitotane. Nach einem Rezidiv mit Hirnmetastasen erhielt er zusätzlich 8 NN-Blöcke inklusive Mitotane sowie eine Schädelbestrahlung und befindet sich seit 8 Jahren in 2. Remission. Die anderen 4 Kinder wurden verschiedenen Therapiestrategien unterzogen (PEI [Cisplatin, Etoposid, Ifosfamid]; Trophosphamid + Vepesid; Taxotere + Gemcitabine), jedoch ohne Erfolg, denn alle 4 Patienten verstarben.

10 der 16 Patienten (62,5 %) hatten vor der Rezidiv-Therapie keine Zytostatika-Vorbehandlung, obwohl in jeweils einem Fall ein Tumorstadium III sowie IV vorlag. 4 dieser Patienten sind innerhalb von 0,6 bis 3,7 Jahren nach Erstdiagnose (ED) verstorben, die anderen 6 Patienten sind am Leben (1,2 – 7,0 Jahre nach ED), wobei sich 2 zum Zeitpunkt der Analyse noch in Therapie befanden.

Unerwünschte Wirkungen

Chemotherapie-bedingte Nebenwirkungen wurden bei insgesamt 34 Patienten beschrieben und setzten sich unter anderem aus Neutropenie-bedingter Sepsis, Mukositis, Lebertoxizität (N=1) und allergischer Reaktion gegen Etoposid (N=1) zusammen. Es wurden keine schwerwiegenden Ereignisse mit lebensbedrohlichen Situationen oder therapiebedingte Todesfälle beschrieben.

3.8.2. Mitotane-Therapie

Alle 11 Patienten mit primär inoperablem Tumor, die bereits im Kapitel über neoadjuvante Chemotherapie besprochen wurden, erhielten zusätzlich Mitotane. Von den insgesamt 29 Patienten mit Tumorstadium III und IV, bei denen eine adjuvante Chemotherapie mit Mitotane indiziert gewesen wäre, erhielten nur 8 Patienten (27,6 %) eine adjuvante Mitotane-Therapie. In der Rezidiv-Situation erhielten alle 16 Patienten neben der Chemotherapie auch Mitotane.

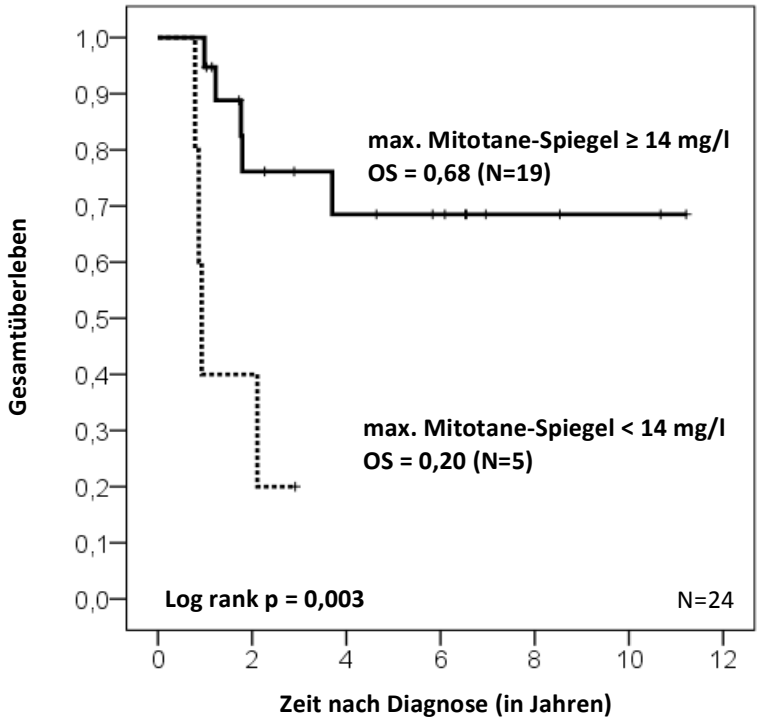
Durchschnittlich wurde die Mitotane-Therapie über einen Zeitraum von 9,7 Monaten durchgeführt bzw. vom Patienten durchgehalten (0,16 – 27,5 Monate).

Die Bestimmung der Mitotane-Konzentration im Blut war zu Beginn der Studie noch relativ schwierig, durch unterschiedliche Messmethoden nicht einheitlich und wurde oft nur sporadisch durchgeführt. Seitdem 2004 die Spiegel kostenfrei über die Herstellerfirma HRA Pharma bestimmt werden können, stehen exakte und reproduzierbare Mitotane-Spiegel zur Verfügung. Mittlerweile liegen Mitotane-Spiegel von 24 der 33 Patienten vor, wobei im Durchschnitt eine maximale Plasmakonzentration von 21,6 mg/l erreicht wurde (3,1 – 38,3 mg/l).

Nebenwirkungen traten bei 16 der insgesamt 33 mit Mitotane behandelten Patienten auf. Am häufigsten fanden sich gastrointestinale Beschwerden wie Anorexie, Übelkeit und Gewichtsverlust (N=13, 39,4 %) und eine teils ausgeprägte Neurotoxizität im Sinne von Ataxie, Gedächtnis- und Sprachstörungen (N=8, 24,2 %). Eine Hepatotoxizität entwickelte sich bei einem Patienten (3,0 %). In 6 Fällen (18,2 %) wurde die Therapie auf Grund nicht tolerierbarer Nebenwirkungen abgebrochen.

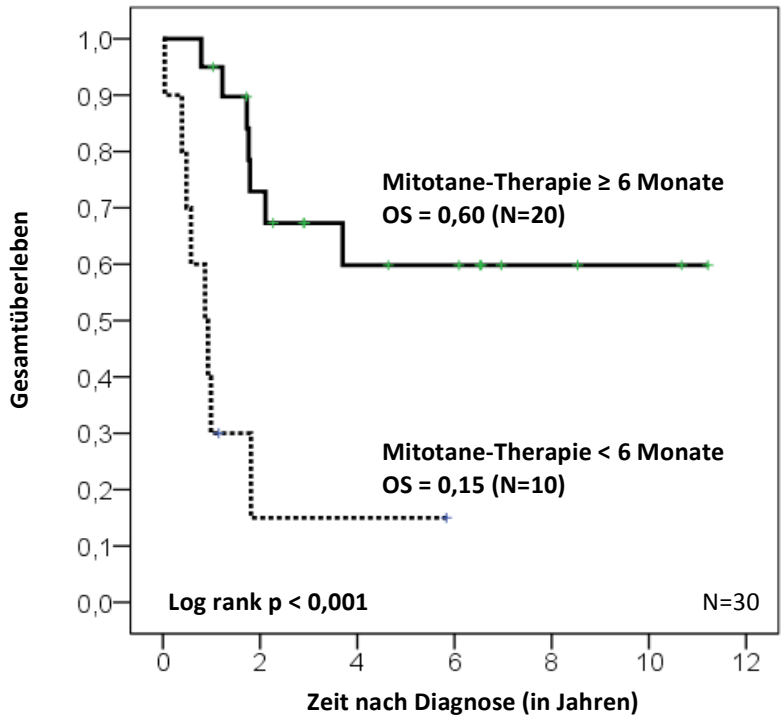
Die Berechnungen ergaben, dass die Dauer der Mitotane-Therapie sowie die Höhe der Plasmakonzentration das Überleben beeinflussen. Patienten mit einer Konzentration ≥ 14 mg/l hatten einen statistisch signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben (Abb. 20).

Abb. 20: Gesamtüberleben in Abhängigkeit zur Mitotane-Plasmakonzentration



Eine Therapiedauer von mind. 6 Monaten ergab ein signifikant besseres Gesamtüberleben (Abb. 21).

Abb. 21: Gesamtüberleben in Abhängigkeit zur Dauer der Mitotane-Therapie



3.8.3. Strahlentherapie

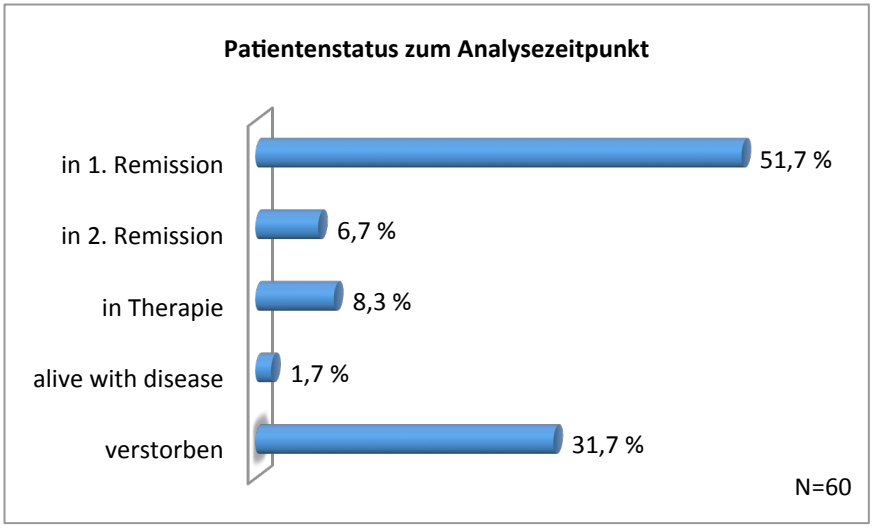
Lediglich in Rezidiv-Situationen erhielten 7 Patienten zusätzlich eine perkutane Bestrahlung mit durchschnittlich 45 Gy (40 - 56 Gy), zum einen zur lokalen Tumorkontrolle nach Lokalrezidiv oder

inkompletter Tumorresektion (N=6) und zum anderen bei Fernmetastasen (N=2). 5 der 7 Patienten (71,4 %) waren zum Analysezeitpunkt am Leben.

3.9. Outcome

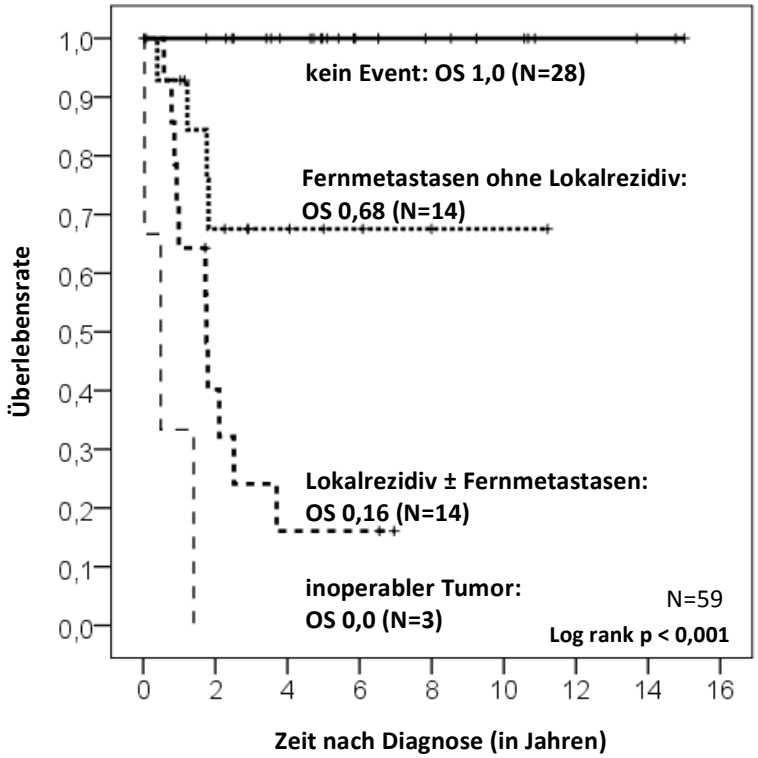
Während der Nachbeobachtungszeit wurden in regelmäßigen Abständen Statusmeldungen von den betreuenden Kliniken bzw. Ärzten in Form des standardisierten Statusbogens angefordert. Die letzte Statusabfrage erfolgte 2011. Zum Zeitpunkt der Analyse befanden sich 31 Patienten (51,7 %) in erster kompletter Remission sowie 4 Patienten (6,7 %) in zweiter kompletter Remission. 5 Patienten (8,3 %) befanden sich in Therapie, während 1 Patient (1,7 %) „alive with disease“ war, demnach zwar am Leben, jedoch mit bestehenden Tumormanifestationen. Insgesamt 19 Patienten (31,7 %) waren zum Zeitpunkt der Berechnungen bereits verstorben, durchschnittlich 1,4 Jahre nach Erstdiagnose (0,4 – 3,7 J.; Median 1,4 J.) (Abb. 22). 18 dieser Patienten verstarben an den Folgen des Tumors, 1 Patient an den Folgen eines Zweittumors (metastasiertes Rhabdomyosarkom).

Abb. 22: Zustand der Patienten zum Zeitpunkt der Analyse



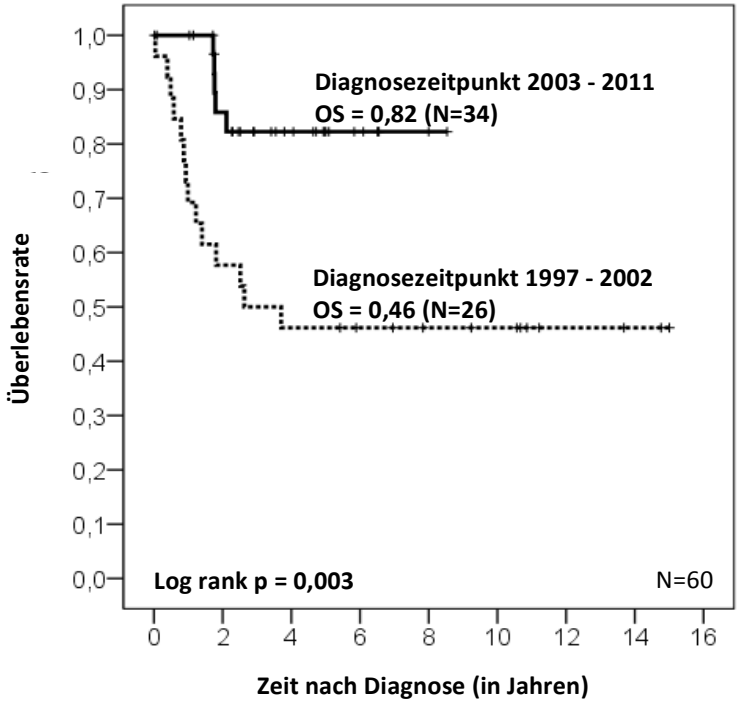
Ein Rezidiv im Sinne eines Lokalrezidivs oder von Metastasen wurde bei insgesamt 28 der 60 Patienten (46,7 %) festgestellt. Ebenfalls 28 Patienten blieben rezidivfrei und waren zum Zeitpunkt der Analyse am Leben (OS 100 %). Hinsichtlich der Art des Rezidivs gab es signifikante Unterschiede im Outcome. Das Gesamtüberleben war deutlich schlechter bei Patienten, die ein Lokalrezidiv – mit oder ohne Fernmetastasen – erlitten im Vergleich zu denen, die nur Fernmetastasen ohne ein lokales Rezidiv entwickelten (68 % vs. 16 %; p=0,023) (Abb. 23). Das durchschnittliche Intervall von der Erstdiagnose bis zur Diagnose des ersten Rezidivs war im Falle eines Lokalrezidivs mit durchschnittlich 7,1 Monaten kürzer als im Falle von sekundären Metastasen (MW 12,1 Monate), da die ehemalige Tumorregion in der Nachsorge stärker bzw. häufiger kontrolliert wird.

Abb. 23: Gesamtüberleben in Abhängigkeit zur Rezidiv-Art



Anlässlich der medizinischen Fortschritte bezüglich der Diagnostik- und Therapie-Möglichkeiten sowie der zunehmenden Bekanntheit und Öffentlichkeitsarbeit der GPOH-MET 97 Studie wurde auch der Diagnosezeitpunkt hinsichtlich einer Assoziation zum Outcome überprüft. Patienten, die zwischen 2003 und 2011 diagnostiziert wurden, wiesen ein signifikant besseres Gesamtüberleben als Patienten zwischen 1997 und 2002 auf (Abb. 24). Das EFS ergab keine signifikanten Unterschiede.

Abb. 24: Gesamtüberleben in Abhängigkeit zum Jahr der Diagnose



4. Diskussion

In Deutschland werden seit fast 20 Jahren Kinder und Jugendliche mit einem ACC nach den Empfehlungen der GPOH-MET 97 Studie behandelt. ACC stellen eine sehr seltene Entität dar. Die Erfahrungen und Kenntnisse über diese aggressiven Tumore sind demzufolge nur unzureichend. Daher sollen möglichst alle betroffenen Kinder zentral erfasst und betreut werden, wie es der G-BA Beschluss von 2006 vorsieht [72].

Im Kindesalter ist die überwiegende Mehrheit der ACT hormonaktiv, was sich in der Symptomatik und Hormonanalyse zeigt. Durch zusätzliche radiologische Diagnostik kann in den meisten Fällen die Diagnose bereits klinisch gesichert werden. Da jedoch die Dignitätsbestimmung mitunter sehr schwierig ist, sollten alle ACT bis zur endgültigen Diagnose als Karzinom betrachtet werden [50].

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, mehr Kenntnisse über diese seltene Erkrankung zu gewinnen und mögliche Risikofaktoren zu finden. Als signifikante Prognosefaktoren stellten sich das Alter zum Diagnosezeitpunkt, das Tumorvolumen, der Resektionsstatus, eine Tumorspillage, der Weiss-Score, der Mitotane-Plasmaspiegel, die Mitotane-Therapiedauer sowie die Art des Rezidivs heraus. Ein hohes Tumorstadium und die präoperative Tumorbiopsie wiesen einen statistischen Trend zu einem schlechteren Outcome auf.

In der Literatur fand sich als beste und aussagekräftigste Vergleichsstudie die Studie von Michalkiewicz et al. (2004) mit den Daten von 254 pädiatrischen ACT Patienten (228 ACC, 26 ACA) des internationalen pädiatrischen ACT Registers (International Pediatric Adrenocortical Tumor Registry), die zum Teil sehr ähnliche Ergebnisse erbrachte. Zu beachten ist jedoch, dass im Gegensatz zur vorliegenden Studie auch ACA Patienten einbezogen wurden. Bezüglich Prognosefaktoren ergaben sich in dieser Studie für Patienten mit lokalisiertem, nicht metastasiertem und komplett reseziertem Tumor Signifikanzen hinsichtlich Alter, Symptomen, Tumorruptur, Tumorvolumen und des Vorhandenseins eines Tumorthrombus. Patienten zeigten ein signifikant besseres EFS, wenn sie ein Alter zwischen 0 und 3 Jahren hatten, klinisch eine isolierte Virilisierung sowie einen Tumor unter 200 g ohne Tumorthrombus und ohne intraoperative Tumorspillage aufwiesen [27].

4.1. Epidemiologie

In die GPOH-MET 97 Studie wurden pro Jahr durchschnittlich 4 neue ACC Patienten gemeldet. Geht man laut statistischem Bundesamt von ca. 13 Millionen Kindern in Deutschland aus, würde dies eine jährliche Inzidenz von 0,36 pro 1 Million Kinder bedeuten. Hinzu kommt ein vermehrtes Auftreten innerhalb der ersten 4 Lebensjahre, wie es auch in anderen Studien beobachtet wurde [22;73]. Das deutsche Kinderkrebsregister verzeichnete zwischen 2003 und 2012 insgesamt 25 ACC Patienten unter 15 Jahren, was einen Anteil von 0,1 % aller bösartigen Neuerkrankungen ausmacht [74].

Den US-amerikanischen SEER-Daten (Surveillance Epidemiology and End Results) des National Cancer Instituts nach machen die ACT rund 1,3 % aller kindlichen Karzinome und ca. 0,2 - 0,3 % aller kindlichen Malignome aus [75]. Die Inzidenzraten unterscheiden sich je nach geographischer Region. In Hong Kong zum Beispiel liegt die Inzidenz bei 0,1 auf 1 Mio. Kinder, in Los Angeles bei 0,4 auf 1 Mio. Kinder und in Südbrasilien sogar bei 3,4 auf 1 Mio. Kinder [76-78]. Die zum Teil 15-fach höhere Inzidenz in Südbrasilien lässt sich durch eine spezifische Keimbahnmutation im p53-Gen (R337H) erklären, die bei der Mehrheit der brasilianischen Patienten nachgewiesen wurde [79-81].

4.2. Alter und Geschlecht

Dass Kleinkinder mit ACC, insbesondere bis zum 4. Lebensjahr, mit einer besseren Prognose assoziiert sind, stellten auch andere Studien fest [19;27;73]. Die 254 Patienten des internationalen pädiatrischen ACT Registers wiesen ein medianes Alter von 3,2 Jahren auf und lagen damit etwas niedriger als in der vorliegenden Patientengruppe (5,9 Jahre). Circa 60 % der 254 Kinder waren unter 4 Jahre und nur 14 % über 13 Jahre alt. Das 5-Jahres-EFS lag bei den 0 - 3 Jährigen bei 85,6 %, bei den 4 - 12 Jährigen bei 59,9 % und bei den 13 - 20 Jährigen bei 38,1 % ($p<0,001$). Unter den 254 Patienten waren 156 Mädchen (61,4 %) und 98 Jungen (38,6 %) in einem Verhältnis von 1,6 : 1 [27]. Die 60 Patienten der GPOH-MET 97 Studie waren ebenfalls mehrheitlich unter 4 Jahre alt und wiesen in dieser Altersgruppe ebenso einen signifikanten Überlebensvorteil auf (OS 82,8 % vs. 50,3 %). Wie bereits andere Studien beobachteten [27;82;83], gab es auch bei den 60 Patienten eine deutliche Mädchenwendigkeit. Michalkiewicz et al. stellten fest, dass sich die Prädominanz des weiblichen Geschlechts mit zunehmendem Alter verstärkte [27]. Das Verhältnis zwischen Mädchen und Jungen lag in der Gruppe zwischen 0 und 3 Jahren bei 1,7 : 1 und zwischen 13 und 20 Jahren bei 6,2 : 1, während in der Gruppe zwischen 4 und 12 Jahren keine Geschlechtsprädominanz bestand [27;75]. Der Grund für das gehäufte Auftreten beim weiblichen Geschlecht ist bisher nicht bekannt.

4.3. Symptome

Fast alle Tumore der untersuchten 60 Patienten waren klinisch hormonaktiv und präsentierten sich in der überwiegenden Mehrheit mit den Zeichen eines Androgenexzesses in Form einer Virilisierung. Eine isolierte Virilisierung fand man dabei nur in knapp 41 %, während am häufigsten eine Kombination mit einem Hyperkortisolismus bestand. Diese Symptomkonstellation wurde schon in früheren Publikationen beschrieben [15;19;23;78;80;82]. Auch die Daten des internationalen pädiatrischen ACT Registers zeigen, dass ACT im Kindesalter mit 84,2 % am häufigsten mit einer Virilisierung in Erscheinung treten [27]. Nur selten findet man ein isoliertes Cushing Syndrom (Kortisolexzess). Ebenso ist die Überproduktion von Aldosteron eine Rarität [27;78;80]. Hormonell inaktive ACT sind im Kindesalter mit rund 10 % eine Seltenheit und eher im Jugendalter zu finden.

Symptomatisch werden diese Tumore in der Regel mit abdominellen Beschwerden oder Rückenschmerzen [27]. Bei über einem Drittel der Patienten besteht eine arterielle Hypertonie, die einerseits durch eine Glukokortikoid-Überproduktion, andererseits durch eine tumorbedingte Kompression der Nierengefäße begründet sein kann [27].

Die Studie um Michalkiewicz et al. fand altersabhängige Unterschiede nicht nur bezüglich des Geschlechts, sondern auch bezüglich der Symptomatik. Nahezu alle Kleinkinder (90 %) fielen mit einer Virilisierung auf, während bei Jugendlichen häufiger ein Cushing-Syndrom oder sogar ein hormoninaktiver Tumor vorlag, wie es bei Erwachsenen der Fall ist [27]. Nur rund 60 % der erwachsenen Patienten weisen einen hormonaktiven Tumor auf, wovon am häufigsten ein Cushing-Syndrom zu beobachten ist, in 25 % kombiniert mit einem Androgenexzess. In ca. 10 % tritt eine Virilisierung isoliert auf [27;78;80]. Noch seltener besteht ein Östrogen- oder Mineralokortikoidexzess [80]. Bei Erwachsenen werden hormoninaktive Tumore häufig als sogenannte Inzidentalome zufällig entdeckt [4;84;85].

4.4. Ätiologie und Pathogenese

Michalkiewicz et al. unterstützen mit den Daten des internationalen pädiatrischen ACT Registers die Annahme, dass ACT eine heterogene Gruppe darstellen und 2 altersabhängige Subtypen mit unterschiedlicher Pathogenese zu unterscheiden sind [27]. Bei Kleinkindern sei auf Grund des frühen Auftretens des ACT, der mehrheitlich vorhandenen Virilisierung und der histopathologischen Merkmale anzunehmen, dass diese Tumore aus der fetalen Zone der fetalen Nebennierenrinde entstehen [27;29;30]. Im Gegensatz dazu entstehen ACT des Jugendlichen und Erwachsenen aus der definitiven Nebennierenrinde [27;28].

4.5. Diagnostik

Obwohl bei vielen Patienten auf Grund der klinischen Hormonaktivität und der spezifischen Symptomatik die Diagnose eindeutig scheint, kommt es häufig zu Verzögerungen der Diagnosestellung [76;83]. Das prädiagnostische symptomatische Intervall (PSI) dieser Studie war mit durchschnittlich mehr als 1 Jahr (13,7 Monate) sehr lang. Das mediane PSI war mit 5,2 Monaten nahezu identisch zum PSI des internationalen pädiatrischen ACT Registers mit 5,0 Monaten [27]. Jedoch ist das PSI nicht assoziiert mit dem Outcome oder einem höheren Tumorgewicht [27]. Ursachen für die Diagnoseverzögerungen liegen zum einen darin, dass sich die Kinder meist nicht krank fühlen. Zum anderen werden bestimmte Symptome, wie ein akzeleriertes Wachstum oder eine Gewichtszunahme, anfangs nicht registriert oder als physiologisch empfunden. Hinzu kommt die Seltenheit dieser Tumore und die fehlende Erfahrung mit dieser Entität. Es gab aber auch Fälle, bei

denen sich aus den Unterlagen nicht erklären lässt, warum nicht sofort nach Auftreten z. B. einer Pubesbehaarung beim Kleinkind eine Diagnostik eingeleitet wurde.

Labordiagnostik / Hormonanalysen

Die vorliegenden Daten bestätigend fanden auch Fassnacht et al. bei über 80 % der Patienten eine autonome Hormonsekretion [22]. Dabei soll die Art des Hormonexzesses einen Einfluss auf die Prognose haben. Tumore, die Glukokortikoide produzieren sowie hormoninaktive Tumore haben eine schlechtere Prognose als Tumore, die nur Androgene produzieren [19;27].

Genaue Aussagen über den Nutzen des Steroidprofils konnte durch die vorliegende Datenanalyse nicht erfolgen, da nur bei einem Drittel ein solches Profil erstellt wurde (positiv bei 91 %). Das Urin- bzw. Plasma-Steroidprofil scheint allerdings eine große Bedeutung in der primären Diagnostik sowie der Verlaufs- bzw. Nachsorgediagnostik zu besitzen. Ergebnisse der EURINE-ACT Studie (ENSAT) wiesen bei 100 % der ACC Patienten ein pathologisches Steroidprofil im 24-Stunden-Sammelurin nach [86]. Eine für den Patienten unkomplizierte, hinsichtlich des Steroidprofils aus Sammelurin sogar schmerzlose Untersuchung mit hoher Aussagekraft. Die EURINE-ACT Studie vermutet, dass es mit dieser Form der Analytik möglich sein wird, zwischen gut- und bösartigem ACT zu unterscheiden.

Bildgebung

Eine sichere Unterscheidung zwischen Adenom und Karzinom kann bisher keines der bildgebenden Verfahren leisten, abgesehen vom Nachweis eines infiltrativen Wachstums oder von Fernmetastasen, die ein malignes Verhalten beweisen würden. In manchen Studien wird, das Erwachsenenalter betreffend, die Tumorgröße als Unterscheidungskriterium zwischen ACA und ACC genutzt. Beim ACC liegt die mediane Tumorgröße über 11 cm, während die meisten Adenome kleiner als 5 cm sind [22]. Diese Grenzwerte kann man nicht gleichermaßen für das Kindesalter verwenden. Beispielsweise weist die hier vorliegende Patientengruppe eine mediane Tumorgröße von nur 8,0 cm und einen Mittelwert von 9,23 cm auf. Insgesamt jedoch waren lediglich 6 von 52 Tumoren (11,5 %) kleiner als 5 cm, alle anderen Tumore wiesen einen Durchmesser von 5 cm oder mehr auf.

In einigen Studien wird bei Erwachsenen die CT als nützliches Instrument zur Unterscheidung zwischen Adenom und Karzinom genutzt [87-90]. Ein Unterscheidungsmerkmal stellt die Röntgendichte, gemessen in Hounsfield Einheiten (HU; hounsfield unit) dar. Die Röntgendichte eines benignen Adenoms beträgt ohne Kontrastmittel in der Regel weniger als 10 HU, während beim ACC deutlich höhere HU erreicht werden. Aber auch hier stellt sich die Frage, ob man diese Werte auf das Kindesalter übertragen kann. Abgesehen von der Röntgendichte gibt es noch andere radiologische Malignitätskriterien, wie Heterogenität, unscharfe Begrenzung, Verkalkungen, infiltratives Wachstum

oder Lymphadenopathie, die auch für das Kindesalter gelten [87;91].Die MRT ist hinsichtlich der Frage nach Invasion benachbarter Organe und der Vena cava inf. anderen Verfahren überlegen [23].
Die PET, besonders die FDG-PET (18F-Fluorodeoxyglucose-PET) wird immer häufiger für die Ausbreitungsdiagnostik und in manchen Fällen auch zur Differenzierung zwischen ACA und ACC genutzt [92]. Eine sichere Unterscheidung zwischen ACC, Metastase oder Phäochromozytom ist jedoch nicht möglich, da die meisten adrenalen Metastasen, Phäochromozytome und sogar manch Adenome FDG anreichern [23;46;47]. Zur besseren Unterscheidung sind spezifischere Tracer notwendig. Dennoch beträgt laut Metser et al. die Sensitivität und Spezifität der FDG-PET/CT zur Unterscheidung zwischen Karzinom und Adenom 100 % und 98 % mit positivem sowie negativem prädiktivem Wert von 97 % und 100 % [92]. Bei der Metastasen-Suche ist zwar die PET/CT der konventionellen CT überlegen, allerdings nicht beim Nachweis von kleinen pulmonalen Läsionen, da die CT eine bessere Auflösung als die PET besitzt [92]. Auch in Hinsicht auf Hirnmetastasen scheint die PET/CT allein nicht so sensitiv wie die MRT zu sein, denn die Zahl der erkannten Hirnmetastasen ist mittels MRT signifikant höher als mit PET/CT [93]. Dem gegenüber hat die PET/CT bezüglich zerebraler Metastasen Vorteile hinsichtlich der Unterscheidung zwischen Tumorgewebe und Nekrose, Narbe oder Ödem oder auch zwischen benignem bzw. niedrigmalignem und hochmalignem Tumorgewebe. Dadurch werden in einigen Fällen Biopsien zur histologischen Sicherung unnötig.

Präoperative Biopsie

Da in dieser Arbeit die Spillage von Tumormaterial mit einer signifikant schlechteren Prognose einherging und es in 75 % zu Rezidiven häufig mit letalem Ausgang kam, muss von einer präoperativen Biopsie abgeraten werden [50]. Unabhängig davon kann durch die Zytologie einer Feinnadelbiopsie bzw. -aspiration allein nicht sicher zwischen Adenom und Karzinom unterschieden werden [64;87]. Zum einen gibt es bisher keine etablierten und klar definierten zytomorphologischen Kriterien und zum anderen können einige wichtige Malignitätskriterien, wie Kapsel- und Gefäßinvasion, Tumorarchitektur oder Mitoserate in dem kleinen Ausschnitt des Aspirats nicht sicher beurteilt werden [51]. In der Primärdiagnostik sollte demnach die Biopsie keine Rolle spielen, da sie oft keine aussagekräftigen Ergebnisse bringt und des Weiteren zur Metastasierung im Bereich des Stichkanals führen kann [22;94]. Es gibt nur wenige Indikationen zur Biopsie. Eine Indikation stellen suspekte Metastasen bei einem Patienten mit zurückliegendem extraadrenalem Malignom und aktuell hormoninaktivem Nebennierentumor dar, bei dem die histologische Sicherung therapieentscheidend ist [22;64;95]. Weitere Indikationen sind ein suspektes, infektiöses Geschehen oder Lymphome, die die Nebenniere betreffen. Denn auch in diesen Fällen kann die histologische Sicherung bedeutenden Einfluss auf die Therapie haben [95]. Allerdings muss vor einer Biopsie

immer auch ein Phäochromozytom ausgeschlossen werden, da durch die Punktion eine massive Katecholamin-Ausschüttung mit lebensbedrohlicher, hypertensiver Krise ausgelöst werden kann.

Molekulargenetik

Da lediglich bei 14 unserer Patienten (23,3 %) molekulargenetische Untersuchungen erfolgten und meist nur nach einer p53-Mutation gesucht wurde, sind die vorliegenden Zahlen nicht aussagekräftig. Bei 6 Patienten konnte eine p53-Mutation gesichert werden, andere syndromale Erkrankungen wurden nicht nachgewiesen. In der Literatur findet man allerdings deutlich häufiger Assoziationen zum Li-Fraumeni Syndrom (p53-Mutation). Während Fassnacht et al. die Häufigkeit einer p53-Mutation bei pädiatrischen ACC Patienten mit 50 – 80 % beschreiben [22], nehmen Ribeiro et al. eine Häufigkeit bei Kleinkindern von über 90 % an [19]. Zu bedenken ist, dass laut Varley et al. die Mutation nur bei 70 % der Betroffenen feststellbar ist, daher spielen bei der Diagnose eines Li-Fraumeni Syndroms auch klinische Kriterien eine Rolle [96]. Während bei Kindern gehäuft p53-Genmutationen nachweisbar sind, findet man sie bei jugendlichen und erwachsenen Patienten relativ selten [80;97;98]. Bei nur ca. 4 % der erwachsenen Patienten liegt eine Keimbahnmutation im p53-Gen vor [99;100]. Kleihues et al. sehen eine Erklärung darin, dass die p53-Mutation das Risiko der Tumorentstehung in der fetalen Zone, aber nicht in der definitiven Zone erhöht. Das wiederrum würde auch erklären, warum bei Patienten mit einem Li-Fraumeni Syndrom ein ACT üblicherweise innerhalb der ersten 10 Lebensjahre auftritt [28]. Michalkiewicz et al. haben ähnliche Auffassungen. Sie gehen beim ACT von 2 altersabhängigen Subtypen aus, die zum einen aus der fetalen Zone der fetalen NNR und zum anderen aus der definitiven NNR hervorgehen [27].

Auch wenn in dieser Arbeit lediglich p53-Mutationen nachweisbar waren, werden in der Literatur Assoziationen zu weiteren genetischen Erkrankungen beschrieben. Beim sogenannten Hemihypertrophie-Syndrom machen die ACT ca. 20 % der mit diesem Symptomenkomplex assoziierten Tumore aus [101]. Beim Beckwith-Wiedemann-Syndrom ist laut Wiedemann et al. das ACT mit 15 % der zweithäufigste Tumor [41]. Bezüglich des MEN-1 Syndroms wurden in dieser Arbeit keine Mutationen nachgewiesen, jedoch auch nur bei 4 Patienten danach gesucht. Allerdings entstehen beim MEN-Syndrom die Tumore meist erst im 30. bis 40. Lebensjahr, selten vor dem 10. Lebensjahr [102;103]. Ein gehäuftes Auftreten von ACC wurde auch bei der familiären adenomatösen Polyposis beobachtet [104].

4.6. Tumorausbreitung und Metastasierung

Nur knapp 52 % der 60 Studienpatienten wiesen ein lokalisiertes, auf die Nebenniere begrenztes Tumorwachstum auf. Zum Diagnosezeitpunkt wurden bei 20 % Metastasen festgestellt, wobei die Lunge mit Abstand am häufigsten betroffen war (N=10), gefolgt von Leber (N=4),

Lymphknoten (N=4), Knochen (N=3) sowie ZNS (N=1). Bei den 254 Patienten des internationalen pädiatrischen ACT Registers wiesen zum Diagnosezeitpunkt 75,6 % ein lokalisiertes Tumorwachstum und 14,6 % eine initiale Metastasierung auf, ebenfalls am häufigsten in Lunge und Leber [27]. In diese Angaben fließen allerdings auch die 26 ACA Patienten des ACT Registers mit ein und erhöhen dadurch die Anzahl an lokalisierten Tumoren, da ACA weder infiltrativ wachsen, noch metastasieren.

4.7. Chirurgische Therapie

Die Radikalität der Tumorresektion ist von entscheidender Bedeutung für den weiteren Krankheitsverlauf. Eine vollständige Tumorresektion ist der wichtigste kurative Ansatz in der Therapie des aggressiven ACC [23;50;63;64]. Kam es intraoperativ zur Tumorruptur oder konnte der Tumor nicht in toto entfernt werden, kam es in den meisten Fällen zum Rezidiv oder Progress des Tumorrestes. Genau wie die präoperative Biopsie ist auch eine intraoperative Tumorruptur mit einer Tumorspillage und dementsprechend mit einem signifikant schlechteren Outcome verbunden. Spontane Tumorrupturen und Rupturen nach einer präoperativ durchgeführten Feinnadelbiopsie wurden beschrieben [105;106]. Auf Grund der zum Teil ausgeprägten Vulnerabilität dieser Tumore sollte die Operabilität hinsichtlich einer kompletten Resektion und der Verhinderung einer Ruptur genauestens eruiert werden. Ist eine komplette Tumorresektion nicht sicher durchführbar bzw. ist das Risiko einer Ruptur sehr hoch, sollte eine neoadjuvante Chemotherapie diskutiert werden. Dem prä- und perioperativen Management kommt eine immense Bedeutung für das spätere Outcome zu. Denn ohne komplette Tumorresektion ist eine Heilung nahezu unmöglich [19;50]. Die präoperative Diagnostik sollte eine genaue Darstellung des Tumors inklusive Tumorgröße, Lymphkotenbefall, Infiltration von Nachbargewebe sowie die Bestimmung der Steroidhormone beinhalten [50].

Bei erwachsenen Patienten soll bei Inoperabilität ein maximales Debulking, also eine Tumormassenreduktion, das Überleben verbessern, was allerdings sehr kontrovers diskutiert wird. Einen Nutzen bei der Symptomkontrolle stark hormonaktiver Tumore wird dem Debulking ebenfalls zugesprochen [23;64]. Erwachsene mit irresektablem Tumor haben unbehandelt meist nur eine Überlebenszeit von 3 bis 9 Monaten [23;64;107]. Die 4 Patienten der vorliegenden Studie mit inoperablem Tumor entwickelten alle trotz systemischer Therapie einen Progress oder Metastasen und verstarben nach durchschnittlich 10,1 Monaten (0,5 – 19,1 Mon.). Einer dieser 4 Patienten war zwar zum Analysezeitpunkt noch in Therapie, jedoch waren immer wieder Progresse und neue Metastasen zu verzeichnen. Letztlich verstarb auch dieser Patient 19,1 Monate nach Diagnose.

Kontroverse Diskussionen hinsichtlich erwachsener ACT Patienten gibt es auch bei der Frage um minimal-invasiven versus offen-chirurgischen Eingriff, insbesondere wenn es sich um ein Inzidentalom handelt und keine eindeutigen Hinweise auf Malignität vorliegen. Bei Vorliegen eines ACC wird in einigen Studien von einem schlechteren Outcome nach minimal-invasiver Operation im

Vergleich zur offenen Operation berichtet und daher die offen-chirurgische Resektion als Standardbehandlung empfohlen [22;23;64]. Andererseits wurden aber auch Studien veröffentlicht, in denen es bei Tumoren unter 10 cm Durchmesser nach einer laparoskopischen Adrenalektomie vergleichbare Ergebnisse im Vergleich zu den offen chirurgischen Resektionen gab [108]. Allerdings erfolgten die Operationen jeweils durch einen sehr erfahrenen Chirurgen, was einen wichtigen Punkt bei der präoperativen OP-Planung darstellt. Fassnacht et al. sehen wichtige prognostische Faktoren für das Langzeitüberleben erwachsener Patienten ebenfalls in der Ausdehnung der Tumorresektion und der Erfahrung des Chirurgen. Als erfahren gilt ein Chirurg, wenn mehr als 20 Adrenalektomien pro Jahr durchgeführt werden [22]. Die vorliegenden Patientendaten ließen keinen Vergleich der Operationstechniken zu, da bis auf einen Fall die Adrenalektomie immer als offen-chirurgischer Eingriff erfolgte. Allerdings ist es besonders bei ausgedehnten, großen Tumoren und in Hinsicht auf die Vulnerabilität sowie die Konsequenzen einer Zellaussaat durchaus verständlich, dass die offene Resektion der minimal-invasiven Resektion vorgezogen werden sollte [50].

Eine retrospektive Analyse von 283 Erwachsenen mit Stadium I - III Tumoren zeigte, dass eine zusätzliche lokoregionale Lymphknotendissektion mit einem besseren Outcome einhergeht [109]. Auch Fassnacht et al. fanden ein signifikant niedrigeres Rezidiv-Risiko bzw. weniger Todesfälle bei Patienten mit Lymphknotendissektion [22]. Für das Kindesalter wurde die Rolle der Lymphknotendissektion bisher noch nicht systematisch untersucht [19]. Naheliegend ist jedoch, suspekte Lymphknoten bei der Tumorresektion mit zu entfernen.

Wiederum andere Studien zeigen, dass eine ipsilaterale Nephrektomie auch beim Fehlen einer massiven lokalen Invasion einen kleinen Überlebensvorteil erbringt [110;111].

4.8. Histopathologie

Die histopathologische Diagnose eines ACT sowie die Dignitätsbeurteilung stellen zum Teil eine große Herausforderung dar, wie beispielsweise die Tatsache zeigt, dass es initial in 13 % der Fälle zu histopathologischen Fehldiagnosen kommt [112]. Eine Schwierigkeit besteht bereits darin, die Nebennierenrinde als Ursprungsgewebe zu identifizieren, da in einigen Fällen nur noch randständig ein minimaler Rest der Nebenniere verblieben ist. Daher spielt die zentrale Begutachtung durch die Referenzpathologie ganz besonders bei den ACT eine entscheidende Rolle. In der hier analysierten Patientengruppe gab es lediglich 2 Fälle (3,4 %; N=58), bei denen die initiale Diagnose eines Phäochromozytoms bzw. eines Neuroblastoms revidiert werden musste.

Tumorgröße

Tumorvolumen und Alter korrelierten in dieser Patientengruppe positiv. Im Kleinkindalter waren die Tumore meist nicht größer als 300 – 500 ml, im jugendlichen Alter jedoch nahmen sie zum Teil

immense Ausmaße an. Eine Erklärung besteht sicherlich in der stärkeren Anbindung an den Kinderarzt im frühen Kindesalter durch die regelmäßigen U-Untersuchungen und der damit verbundenen frühzeitigeren Diagnose. Des Weiteren fällt eine vorzeitige Pubertätsentwicklung bei Kleinkindern natürlich viel schneller auf, als bei Kindern kurz vor bzw. in der Pubertät.

Größe und Gewicht des Tumors haben einen sehr bedeutenden Einfluss auf das Outcome, wie es in einigen Studien bereits beschrieben wurde [17;29;55;73;82;83]. Lediglich der Grenzwert für die Tumorgröße sowie die Maßeinheit variieren von Studie zu Studie. In dieser Arbeit zum Beispiel war ein Tumorvolumen über 300 ml mit einer signifikant schlechteren Prognose assoziiert. Michalkiewicz et al. ermittelten den Grenzwert bei 200 g mit signifikanten Unterschieden im EFS [27]. Wieneke et al. wiederum fanden Assoziationen zu einer schlechteren Prognose bei einem Tumorgewicht über 400 g [17]. Sicher ist, je größer der Tumor, desto ungünstiger die Prognose. Zum einen durch eine bereits erfolgte Metastasierung, zum anderen durch ein infiltratives Wachstum in die Umgebung und damit einem schlechteren operativen Ausgangspunkt.

Dignität – Weiss-Score

Zur Zeit gibt es hinsichtlich der Dignitätsbestimmung 3 verschiedene histopathologische Punktesysteme, das System nach Weiss [51], nach van Slooten [52] und nach Hough [53]. Der Weiss-Score ist das am besten validierte und auf Grund der guten Umsetzbarkeit, Zuverlässigkeit und Reproduzierbarkeit am häufigsten verwendete Scoring-System [22;51;54;113]. Im Vergleich dazu liegt das Problem beim Hough-Score darin, dass dem Pathologen die nicht-histologischen Kriterien (z.B. Virilisierung, Gewichtsverlust) oft nur inkomplett oder gar nicht vorliegen. Die Effektivität des Weiss-Systems wurde in einigen Untersuchungen nachgewiesen [114-116]. Lau et Weiss fanden eine positive Korrelation zwischen einer Punktzahl ≥ 3 und einem malignen Verhalten [51;55]. Gleiches berichten Aubert et al., in dessen Arbeit sich ein Weiss-Score ≥ 3 signifikant zur Malignität verhält (Sensitivität 100 %, Spezifität 96 %) und zu 98 % mit dem klinischen Outcome korreliert [114]. Die Studie um Blanes et al. zeigte ähnliche Ergebnisse in der Zuverlässigkeit des Weiss-Systems (Sensitivität 94 %, Spezifität 97 %) [116]. In einer Studie mit 87 Patienten kam es bei einem Weiss-Score ≥ 3 in 91 % zu Rezidiven, während es bei einem Score < 3 keine Rezidive gab [55]. Auch Lucon et al. wiesen ein 5-Jahres-Überleben von 100 % bei Patienten mit einem Weiss-Score ≤ 3 und 62 % bei einem Score > 3 nach [115]. In Hinsicht auf pädiatrische ACT sind die genannten histopathologischen Systeme in ihrer Differenzierung zwischen maligne und benigne sowie in ihrer Aussagekraft bezüglich des Outcomes scheinbar nicht komplett übertragbar [51]. Dennoch konnte in dieser Arbeit gezeigt werden, dass ein Weiss-Score von 4 oder mehr Punkten mit einem signifikant schlechteren Gesamtüberleben einhergeht. Andererseits erwiesen mehrere klinische Studien, dass einige im Kindesalter auftretende ACT, obgleich sie beunruhigende histologische Befunde wie

Nekrosen, Kapselinfiltration, venöse Invasion, erhöhte Mitoserate und atypische Mitosen vorwiesen, die für Malignität bei Erwachsenen sprechen, klinisch ein gutartiges Verhalten zeigten [17;23;78;83]. In der Studie von Wieneke et al. wurde bei 69 % der insgesamt 83 pädiatrischen ACC Patienten trotz einer histopathologisch gesehen schlechten Prognose ein gutes Outcome beobachtet. Es stellten sich einige prognosebestimmende Faktoren heraus, die signifikant mit einem schlechteren Outcome assoziiert waren (Tab. 14) [17].

Tab. 14: Pathologische Kriterien zur Dignitätsbeurteilung des ACT bei pädiatrischen Patienten [17]

Tumorgewicht > 400 g
Tumorgröße > 10.5 cm
Ausdehnung in das angrenzende Weichgewebe und/oder in angrenzende Organe der Nebenniere
Tumoreinbruch in venöse Gefäße
Kapselinfiltration
Tumornekrosen
> 15 Mitosen pro 20 HPF
atypische Mitosen

Hierbei ist das Vorhandensein von maximal 2 Kriterien mit einem benignen Verhalten, 3 Kriterien mit einem intermediären Risiko und 4 oder mehr Kriterien mit einem malignen Verhalten assoziiert. Bezüglich des Outcomes zeigten sich in den 3 Gruppen (benigne, intermediär, maligne) Rezidive, Metastasen oder Todesfälle bei 5,4 % (N=37) der benignen Tumore, bei 16,7 % (N=18) der intermediären Tumore und bei 64,3 % (N=28) der malignen Tumore [17]. Eine endgültige Differenzierung zwischen benigne und maligne ist jedoch meist erst unter Berücksichtigung verschiedener klinischer Merkmale möglich, wie eine Fernmetastasierung, das Vorliegen eines Tumorzapfens oder das Tumorgewicht. Letztlich bringt in manchen Fällen auch erst der weitere klinische Verlauf im Sinne eines Rezidivs die definitive Diagnose.

Immunhistochemische und molekulare Marker

Die Expression des Proliferationsmarkers Ki-67 ist in Hinsicht auf die Dignitätsbeurteilung der am besten untersuchte immunhistochemische Marker, wobei sich stets höhere Expressionsraten beim ACC im Vergleich zum ACA zeigten [114;117-119]. Zusätzlich werden signifikant kürzere Überlebenszeiten bei erhöhten Ki-67-Proliferationsraten beobachtet [117;118]. Einen einheitlichen und etablierten cut-off Wert für die Ki-67 Expression gibt es allerdings nicht. Jedoch wurden Ki-67-Raten über 5 % bisher nur beim ACC beschrieben, wobei es aber auch Karzinome mit einem Ki-67-Index unter 5 % gibt [120]. Je nach Studie schwanken die Ki-67 Grenzwerte für die

Unterscheidung zwischen maligne und benigne zwischen 2,5 % und 10 % [23;114;117;118]. In der vorliegenden Patientengruppe lagen bis auf 1 Fall die Ki-67-Proliferationsraten bei 5 % bzw. in den meisten Fällen über 5 % und zum Teil sogar weit über 5 % (N=49). Andere immunhistochemische oder molekulare Marker wurden nicht erfasst bzw. gingen nicht aus den Pathologiebefunden hervor.
Bei der Unterscheidung zwischen benignem und malignem Verhalten wird die molekulargenetische Analyse des Tumors in Zukunft an Bedeutung gewinnen. Immer mehr Studien befassen sich mit der Pathogenese dieser Tumoren hinsichtlich der molekularen Mechanismen und behaupten sogar, dass einige molekulare Marker eine bessere Dignitätsunterscheidung als die morphologischen Marker bieten könnten [80;121-123]. Es wurden bereits einige Gene identifiziert, die ein signifikant unterschiedliches Expressionsmuster im Vergleich zwischen ACC und ACA aufweisen [122-124]. Eine Überexpression von IGF-2 (insulin-like growth factor), SF-1 (Steroidogenic Factor 1), des Regulatorgens DGL7 (discs large homolog 7) oder auch eine verminderte Expression von PINK1 (PTEN-induced putative kinase 1) stellen Malignitätsmarker dar und ordnen einem ACC eine schlechtere Prognose zu [80;122;123;125]. Ebenso werden Mutationen und andere Chromosomenabberationen im Zusammenhang mit adrenokortikalen Tumoren beschrieben. Zum Beispiel wurden TP53-Genmutation in einem Viertel der sporadisch aufgetretenen ACC gefunden, währenddessen in ACA keine TP53-Mutation gefunden wurde [126].
Zu bedenken ist, dass sich diese molekularen Marker und deren prognostische Relevanz größtenteils nur auf das Erwachsenenalter beziehen und bei Tumoren des Kindesalters ggf. keine prognostische Rolle spielen. Auch ist der Großteil dieser Marker zum aktuellen Zeitpunkt nicht ausreichend evaluiert und validiert, so dass sie bisher klinisch nicht genutzt werden können.

Stadieneinteilung

Für die vorliegenden Analysen wurde die internationale TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung verwendet, um vergleichbar mit anderen Studien zu sein. Tumorspillage findet jedoch keine Berücksichtigung in dieser Klassifikation, obwohl sie einen bedeutenden Einfluss auf das Überleben hat [50]. Bei der Datenanalyse fanden sich ebenso wie schon von Fassnacht et al. [57] und Lughezzani et al. [58] beschrieben (Tab. 8, S. 17), stadienabhängige Unterschiede in der Prognose. Patienten mit fortgeschrittenem Tumorstadium zeigen ein schlechteres Outcome im Vergleich zu lokalisierten Tumoren [22;57;58], da das Tumorstadium zum einen von der Tumorgröße und zum anderen von der Invasivität und Metastasierung des Tumors bestimmt wird. Allerdings wurde in dieser Arbeit für das Stadium II ein schlechteres Gesamtüberleben im Vergleich zum Stadium III nachgewiesen (70 % vs. 75 %). Ein Grund dafür könnte die unterschiedliche Patientenzahl in beiden Gruppen sein (26 Pat. mit Stad. II; 4 Pat. mit Stad. III). Aber eher noch stellt es die Effektivität der systemischen Therapie dar. Denn im Gegensatz zum Stadium III erhielt nur ein sehr geringer Anteil

der Patienten im Stadium II eine adjuvante Chemo- und Mitotane-Therapie (N=3; 11,5 %), obwohl es bei 6 Patienten zu einer intraoperativen Tumorruptur kam und bei 3 Patienten eine präoperative Biopsie erfolgte. Von diesen insgesamt 9 Patienten mit Tumorspillage erlitten 6 Patienten (66,7 %) ein bzw. mehrere Rezidive, 4 Patienten (44,4 %) verstarben. Das gleiche Prinzip erkennt man auch beim Vergleich des EFS zwischen Stadium III und IV (25 % vs. 36 %). Im Vergleich zum Stadium III erhielt die überwiegende Mehrheit der Stadium IV Patienten eine systemische Therapie und in der Regel die doppelte Anzahl an NN-Zyklen (4 vs. 8 NN-Zyklen) sowie eine längere Mitotane-Therapiedauer (9 vs. 18 Monate). Die systemische Therapie zeigt demnach Wirkung.

Wie bereits erwähnt, ging aus den Daten des internationalen pädiatrischen ACT Registers hervor, dass Patienten mit lokalisiertem Tumor, zwischen 0 und 3 Jahren, alleiniger Virilisierung, einem Tumorstadium I ohne intraoperative Tumorspillage und einem Tumorgewicht unter 200 g mit einem besseren ereignisfreien Überleben assoziiert sind. Auf Grundlage dieser Prognosefaktoren nutzten Michalkiewicz et al. eine modifizierte Stadieneinteilung für pädiatrische ACC Patienten, die sich an prognoseassoziierten Kriterien orientiert [27]. Eine hämatogene Metastasierung und inkomplette Tumorresektion sind hier die größten Risikofaktoren (Tab. 15). Eine Tumorspillage wird auch in dieser Klassifikation nicht berücksichtigt, trotzdem sie gleichzusetzen ist mit einer inkompletten Resektion.

Tab. 15: Modifizierte Stadieneinteilung für ACC im Kindesalter [27]

Stadium	
I	Tumor ≤ 200 g, R0-Resektion, ohne Metastasen
II	Tumor > 200 g, R0-Resektion, ohne Metastasen
III	R1/2-Resektion oder inoperabler Tumor
IV	Hämatogene Metastasierung

4.9. Systemische Therapie

In Deutschland gelten für das Kindesalter im Falle eines ACC die Therapieempfehlungen der GPOH-MET 97 Studie. Im Stadium I, II und III (T3 N0 M0) ist nach R0-Resektion keine weitere Therapie vorgesehen. Erst ab einem Stadium III (T1-2 N1 M0), bei inkompletter Resektion oder bei inoperablem Tumor wird eine systemische Therapie empfohlen. Allerdings findet die Tumorspillage in Form einer Biopsie oder Ruptur bei der Stadieneinteilung und somit bei der Therapieempfehlung keine Berücksichtigung. In Hinsicht auf die hier ermittelten Auswirkungen einer Ruptur auf das Outcome sollte die Spillage jedoch eine Indikation zur systemischen Therapie darstellen und in den Therapieempfehlungen fest verankert werden.

In der internationalen Literatur gibt es unterschiedliche therapeutische Strategien, die sich wiederum auch von denen der erwachsenen ACC Patienten unterscheiden [23;112;127;128]. Den meisten therapeutischen Strategien gemeinsam ist jedoch die Indikation zur systemischen Therapie. Eine

Chemo- und Mitotane-Therapie gilt als indiziert bei Patienten mit fortgeschrittenem Tumorstadium oder bei erhöhtem Rezidiv-Risiko wie beispielsweise nach Tumorruptur. Ribeiro und Figueiredo geben in Anlehnung an ihre Studienergebnisse und die modifizierte Stadieneinteilung von Michalkiewicz et al. [27] für das Kindesalter folgende Therapieempfehlungen: Kinder mit lokalisiertem, komplett reseziertem Tumor unter 10 cm bzw. unter 200 g bedürfen auf Grund des geringen Rezidiv-Risikos unter 10 % keiner weiteren Therapie. Patienten mit einem Resttumor, initialer Metastasierung bzw. hohem Tumorstadium hingegen weisen ein hohes Rezidiv-Risiko auf und benötigen eine multimodale Therapie in Form der chirurgischen sowie einer intensiven Chemotherapie mit Etoposid, Cisplatin und Mitotane [19]. Die Effektivität einer systemischen Therapie wird jedoch kontrovers diskutiert [19;128;129]. Dennoch ist gerade im Kindesalter und auf Grund der extremen Seltenheit dieser Tumore eine prospektive, randomisierte Therapiestudie kaum bis gar nicht bzw. lediglich in europäischem oder transatlantischem Kontext denkbar.

Bei erwachsenen ACC Patienten unterscheidet sich die Indikation zur Chemotherapie. In zwei großen ENSAT Studien wurde veranschaulicht, dass der Proliferationsmarker Ki-67 den potentesten prognostischen Marker für die Therapieentscheidung darstellt [130;131]. Daher entscheidet bei Vorliegen einer kompletten Tumorresektion der Ki-67-Index über die weitere Therapie. Bei einem Ki-67-Index ≤ 10 % besteht ein niedriges Rezidiv-Risiko ohne weitere Therapie-Indikation, während bei einem Ki-67-Index über 10 % ein hohes Risiko besteht und eine adjuvante Mitotane-Therapie empfohlen wird [22]. Es gibt jedoch unterschiedliche Therapieansätze mit und ohne Mitotane, allerdings gibt es auch hier bisher kein Allheilmittel.

4.9.1. Chemo- und Mitotane-Therapie

In dieser Arbeit waren Untersuchungen zur Effektivität der Chemo- und Mitotane-Therapie erschwert, da randomisierte Studien nicht möglich und einige Störfaktoren zu berücksichtigen waren. Dennoch lassen die signifikanten Unterschiede zwischen EFS und OS sowie das Ausbleiben von lebensbedrohlichen Nebenwirkungen bzw. therapiebedingter Mortalität eine wichtige Rolle besonders bezüglich der Rezidiv-Therapie vermuten.

In Deutschland werden Erwachsene mit einem ACC im Deutschen Nebennieren-Karzinom-Register registriert und gemäß der FIRM-ACT Studie behandelt (First International Randomized Trial In Locally Advanced Metastatic Adrenocortical Cancer Treatment). In dieser Studie werden die folgenden zwei Therapieregime als First- und Second-Line Behandlung miteinander verglichen: Etoposid, Doxorubicin, Cisplatin und Mitotane (EDP-M) versus Streptozocin und Mitotane (Sz-M). Streptozocin gehört zur Gruppe der N-Nitrosoharnstoffe, wirkt alkylierend und wird experimentell für die Hochrisiko-Therapie des ACC eingesetzt. Es wurden insgesamt 304 Patienten in die

FIRM-ACT Studie eingeschlossen. Obgleich keine signifikanten Unterschiede im Gesamtüberleben vorlagen (8 Monate vs. 12 Monate; p=0,0714), waren in der EDP-M Gruppe das Ansprechen und das progressionsfreie Überleben signifikant besser (23,2 % vs. 9,2 %; 5,0 vs. 2,1 Monate [p<0,001]) [62]. Auf Grund dieser Daten und der zu vergleichenden Nebenwirkungen befürworten die meisten Experten daher EDP-M [71;84;132]. In vereinzelten Fällen konnte allerdings ein Scheitern des EDP-M Therapieregimes beobachtet werden. In diesen Fällen gibt es Empfehlungen zur Second-Line Therapie mit Streptozocin und Mitotane (stable disease in 15 % [22]) oder mit Gemcitabine (Pyrimidinanalogon) und Capecitabine (Vorstufe von 5-Fluoruracil) (stable disease in 29 % [133]).

Khan et al. veröffentlichten 2000 die Ergebnisse einer nicht-randomisierten Phase II Studie, in der 17 Patienten mit Streptozocin und Mitotane behandelt wurden. Ein partielles oder komplettes Ansprechen war bei 36 % der Patienten nachweisbar. Das 5-Jahres-Überleben lag bei 70 % für Patienten nach kompletter Tumorresektion und 33 % bei vorhandenem Resttumor. In der Gruppe mit Resttumor war eine Ansprechrate von 30 % zu verzeichnen. Allerdings war die Patientenzahl mit 17 sehr gering und es konnte nicht herausgestellt werden, ob der positive Effekt vom Mitotane, vom Streptozocin oder aus der Kombination beider Medikamente hervorging [134].

Um die Wirkung von Mitotane zu untersuchen, wurde in der vorliegenden Studie der Einfluss von Plasmaspiegel und Therapiedauer auf das Outcome untersucht. Ein signifikant besseres Gesamtüberleben ergab sich bei Mitotane-Spiegeln im therapeutischen Bereich (14 - 20 mg/l) und einer Therapiedauer über 6 Monate. Jedoch ist für Aussagen zur Effektivität auch diese Patientenzahl recht klein. Dennoch ist Mitotane bisher das einzige, spezifisch auf die Nebennierenrinde wirkende Medikament in der Therapie des ACC. Anfangs wurde die Mitotane-Therapie abhängig von der individuellen Verträglichkeit gesteuert. Damals war die Bestimmung der Plasmakonzentration schwierig und nicht standardisiert, so dass es häufig zu Überdosierungen mit schweren Nebenwirkungen kam. Nachdem 2004 der Lysosafe Service eingeführt wurde, wurden genaue Spiegelbestimmungen möglich und die Zahl an Therapieabbrüchen sank deutlich.

Hinsichtlich der Anwendung von Mitotane im Kindesalter gibt es leider nur wenig Literatur, die jedoch ähnliche Wirkweisen wie beim Erwachsenen beschreiben. Fallberichte sowie Ergebnisse von Studien an Erwachsenen rechtfertigen daher die Gabe von Mitotane bei Kindern mit fortgeschrittenem ACC. Bezüglich der Effektivität auch in Hinsicht auf niedrige Tumorstadien gibt es jedoch kontroverse Datenlagen. Terzolo et al. beschrieben 2007 ein deutlich besseres Outcome nach adjuvanter Mitotane-Therapie in einer Gruppe von 177 erwachsenen Patienten mit ACC im Stadium I - III und kompletter Tumorresektion. Für die Mitotane-Gruppe (N=47) ergaben sich im Vergleich zur Kontrollgruppe (55 ital. Patienten und 75 deutsche Patienten) Vorteile bezüglich des medianen rezidiv-freien Überlebens (42 Mon. vs. 10 Mon. [ital. Pat.] und 20 Mon. [deutsche Pat.]), der Anzahl an Todesfällen (25 % vs. 55 % und 41 %) sowie im medianen Gesamtüberleben

(110 Mon. vs. 52 und 67 Mon.) [128]. Nach Veröffentlichung dieser Studie, in der erstmalig über eine signifikante Zunahme der Überlebensrate nach radikaler Adrenalektomie und adjuvanter Mitotane-Therapie berichtet wurde, fand eine verbreitete Anwendung von Mitotane statt. Einige Zentren empfahlen auf dieser Grundlage eine adjuvante Mitotane-Therapie bei allen ACC Patienten möglichst zeitnah nach Tumorresektion [87]. Andere empfahlen die adjuvante Mitotane-Therapie jedoch erst bei Vorliegen eines erhöhten Rezidiv-Risikos (Tumorgröße > 8 cm, Gefäßinvasion, Ki-67 > 10 %) [23]. Einige Studien wiederum konnten den zusätzlichen therapeutischen Nutzen bzw. die Zunahme des rezidiv-freien Intervalls durch eine adjuvante Mitotane-Therapie nicht bestätigen [129;135]. Terzolo et al. initiierten auf Grundlage ihrer Publikation von 2007 [128] die aktuell laufende ADIUVO-Studie (Efficacy of Adjuvant Mitotane Treatment), eine internationale randomisierte Studie, die erneut die Effizienz einer adjuvanten Mitotane-Therapie im Vergleich zum abwartenden Verhalten bei Patienten mit kompletter Tumorresektion und niedrigem bzw. intermediärem Rezidiv-Risiko untersucht. Endgültige Ergebnisse liegen jedoch noch nicht vor, bis voraussichtlich 2016 sollen Patienten rekrutiert werden. 2013 publizierten Terzolo et al. eine Studie mit 122 ACC Patienten, in der bei einem Mitotane-Spiegel über 14 mg/l ein signifikant längeres EFS beobachtet wurde. Im Gesamtüberleben gab es jedoch keine signifikanten Unterschiede [136].

Bei erwachsenen Patienten wird je nach Literatur ein Therapieansprechen mit meist partieller Response in 15 – 60 % beobachtet [137;138]. Aber auch komplette und anhaltende Remissionen wurden in einigen Fällen beschrieben. Ein therapeutischer Mitotane-Plasmalevel scheint entscheidend für eine effektive Wirkung zu sein und geht mit einer verbesserten Überlebensrate einher [68;139;140], worin auch die Begründung des Monitorings liegt. Mitotane-Spiegel über 20 mg/l dagegen korrelierten nur mit der Toxizität [87].

Bezüglich der Therapiedauer von Mitotane gibt es bislang keine einheitlichen Empfehlungen. Je nach Literatur findet man Angaben von wenigen Monaten bis hin zu 10 Jahren. Da es bei den ACC oft zu frühen Rezidiven innerhalb von 6 bis 8 Monaten nach Tumorresektion kommt, wäre eine Therapie mit Mitotane für wenigstens 8 bis 12 Monate sinnvoll [19]. Andere Studien empfehlen eine Therapiedauer von 2 bis 5 Jahren [23;64]. Die Empfehlungen der GPOH-MET 97 Studie reichen von 9 bis 18 Monaten und werden bei sehr hohem Rezidiv-Risiko und guter Toleranz individuell auch über 18 Monate hinaus empfohlen.

Große Schwierigkeiten bei der Mitotane-Therapie bereitet neben den zum Teil dosislimitierenden Nebenwirkungen oft die Applikationsform. Da Mitotane nur in Tablettenform á 500 mg für die orale Applikation erhältlich ist, werden zum Teil hohe Tablettenmengen notwendig, um eine tägliche Dosis von 4 - 6 (- 10) g zu erhalten. In Hinsicht auf einige Nebenwirkungen wie Übelkeit oder Mukositis stellt die Tabletteneinnahme dann eine wahres Problem dar.

4.9.2. Strahlentherapie

Die Radiatio zählte für das Kindesalter bisher nicht zur Standardtherapie des ACC, da diese Tumore nicht als strahlensensibel gelten. Eine Bestrahlung wird jedoch in Palliativsituationen zur Symptom- oder Schmerzkontrolle in Betracht gezogen.

Fassnacht et al. verglichen retrospektiv 14 erwachsene Patienten mit komplett reseziertem ACC (Stadium I – III) und postoperativer Strahlentherapie mit 14 Patienten ohne Strahlentherapie. Bezüglich des Gesamtüberlebens und des Auftretens von Fernmetastasen ergaben sich keine Signifikanzen, allerdings traten deutlich weniger Lokalrezidive in der Gruppe mit Strahlentherapie auf [61;84;141;142]. Daher wird für das Erwachsenenalter eine adjuvante lokale Bestrahlung in Fällen mit hohem Rezidiv-Risiko, z. B. nach R1-Resektion [22] oder auch bei Tumoren im Stadium III empfohlen [23;61;127]. In Situationen mit Tumorgrößen über 8 cm, Ki-67 Index über 10 % oder Gefäßinvasion sollte ebenfalls eine Strahlentherapie diskutiert werden [87;127].

In dieser Studie wurde bei insgesamt 7 Patienten eine lokale perkutane Strahlentherapie mit dem Ziel der Tumorkontrolle bei Lokalrezidiv oder Fernmetastasen durchgeführt. Nachdem allerdings bei erwachsenen Patienten die postoperative Strahlentherapie scheinbar fähig ist, Lokalrezidiven vorzubeugen, sollte dies auch bei pädiatrischen ACC Patienten in Erwägung gezogen werden. In Fällen einer p53-Mutation muss die Indikation zur prophylaktischen Bestrahlung jedoch genau geprüft werden, da sonst das Risiko für weitere Malignome steigt.

4.9.3. Rezidiv- und Salvage-Therapie

Für das Kindesalter ist eine standardisierte Rezidiv-Therapie bei diesen oft sehr heterogenen Tumoren kaum möglich und sollte für jeden Patienten individuell überdacht werden. Die chirurgische Therapie trägt aber auch im Rezidiv eine bedeutende Rolle, wobei ein erfahrener Chirurg sowie eine offen-chirurgische Resektion ebenso für die Rezidiv-Chirurgie als empfohlen gilt [143]. Die radikale Resektion des Rezidivs kann entscheidend für das Überleben sein [23;60;64;111;144]. Nach Schulick et al. liegt das 5-Jahres-Überleben bei Erwachsenen bei komplett reseziertem Lokalrezidiv bei 57 % im Vergleich zu 0 % bei inkompletter Resektion [60]. Bei Erwachsenen mit inoperablem Rezidiv soll eine Debulking-Resektion zur Verbesserung der Symptomkontrolle oder zur Effizienzverbesserung der Chemotherapie beitragen [60;63;64]. Demgegenüber kann eine erneute präoperative Chemotherapie beim inoperablen Rezidiv zum Downstaging führen und somit ggf. eine Tumorresektion ermöglichen [84].

Die hier vorliegenden Daten zeigen, dass ein Lokalrezidiv im Vergleich zu isolierten Fernmetastasen ein signifikant schlechteres Outcome aufweist (OS 16 % vs. 68 %). Die Entstehung eines Rezidivs im Bereich des ehemaligen Tumorbetts bedeutet, dass es sich um eine Tumorspillage oder um eine inkomplette Tumorresektion gehandelt haben muss und eine kurative Therapie dadurch erschwert

wird. Isolierte Metastasen dagegen, insbesondere in Leber oder Lunge, lassen sich in vielen Fällen durch eine Lappen- bzw. Segmentresektion in toto entfernen. Andere Studien zeigen, dass disseminierte Rezidive im Erwachsenenalter mit einer deutlich schlechteren Überlebensrate einhergehen. Das 5-Jahres-Überleben liegt in diesen Fällen bei weniger als 15 % [107;128;137;145]. In diesen Studien hat die systemische Therapie gegenüber der chirurgischen Therapie eine übergeordnete Bedeutung, wenn auch meist nur mit geringem Ansprechen [71].

Ein therapeutischer Mitotane-Plasmaspiegel ist auch in der Rezidiv-Therapie für eine effektive Wirkung unabdingbar. Das Ansprechen und die Verbesserung der Überlebensrate ist allerdings oft nur gering [85;139;146]. In Einzelfällen wurden jedoch eine langanhaltende Tumorkontrolle [147] und sogar Remissionen erreicht [148]. Bei hormonaktiven Tumoren kann Mitotane zusätzlich zur Symptomkontrolle genutzt werden [146].

Fassnacht et al. empfehlen für das Erwachsenenalter ein Therapieschema, welches das zeitliche Intervall zwischen Primärresektion und Rezidiv einbezieht. Patienten, die mehr als 12 Monate rezidiv-frei waren, profitieren bei vorliegender Operabilität von einer Tumorresektion mit anschließender Mitotane-Therapie. Patienten, deren Rezidiv bereits weniger als 6 Monate nach Tumorresektion auftritt, profitieren eher von einer aggressiven systemischen Therapie [22].

Die perkutane Strahlentherapie ist in ihrer Effizienz sowohl in der primären Behandlung des ACC sowie in der Rezidiv-Situation umstritten. In Palliativsituationen allerdings profitieren Patienten mit schmerzhaften Knochenmetastasen, symptomatischen Hirnmetastasen oder einem Vena-cava-Kompressionssyndrom von einer palliativen Strahlentherapie [127;149].

Ganz andere Therapieoptionen, speziell bei lokalisierten Lebermetastasen, stellen neben der Metastasektomie die Chemoembolisation, die Radiofrequenzablation (RFA) und die Brachytherapie dar. Auch wenn es den Studienergebnissen nach in nahezu allen Fällen zu einem erneuten Rezidiv kam, brachte es dem Patienten dennoch Vorteile hinsichtlich Symptomkontrolle und Verbesserung der Lebenszeit und Lebensqualität [150;151]. Eine RFA als minimal invasives, lokal effektives therapeutisches Mittel sollte jedoch insbesondere bei Patienten mit lokal begrenztem Rezidiv in Erwägung gezogen werden, die einer Operation nicht zugänglich sind. Die Anwendbarkeit ist auf kleine Tumormanifestationen unter 5 cm begrenzt, die keine Nähe zu lebenswichtigen Organen oder großen Gefäßen aufweisen [152]. In einer kleinen Studie mit 15 Rezidiv-Patienten konnte gezeigt werden, dass die RFA gut toleriert wurde, in 53 % zu einer Verkleinerung des Tumors und bei kleineren Tumoren unter 5 cm sogar in 67 % zu einer kompletten Ablation führte [152].

Bezüglich Second- oder Third-Line Therapien gibt es keine etablierten Therapieregime, im Erwachsenen- wie auch im Kindesalter. Eine Phase-II Studie mit den Zytostatika Gemcitabine und Capecitabine hat bei Erwachsenen ein stable disease für mehr als 4 Monate in 46,3 % der Fälle erreichen können (N=28). Dies könnte in Zukunft eine mögliche Therapieoption darstellen [133].

Auch sogenannte Target Therapien in Form von Tyrosinkinase-Inhibitoren oder anderen zielgerichteten Molekülen werden bereits in Studien bei erwachsenen Patienten untersucht, bisher jedoch nur mit geringem Benefit [23;153;154]. EGFR-Inhibitoren (epidermal growth factor receptor), wie Erlotinib und Imatinib oder auch VEGF-Inhibitoren (vascular endotehlial growth factor) wie Bevacizumab zeigten kein oder ein nur sehr geringes Ansprechen [153-155]. Sunitinib dagegen führte in einigen Fällen zu einem stable disease [156]. Vielversprechender waren die Ergebnisse mit dem IGF-1-Rezeptor (insulin-like growth factor 1), wo sich deutlich häufiger ein stable disease einstellte. Einen Überblick über einige Studien mit Target Therapien gibt Tabelle 16.

Tab. 16: Publizierte Erfahrungen mit zielgerichteten Therapien bei Erwachsenen [22]

Wirkstoffe	Rationale	N=	Outcome	Referenz
Sunitinib	Multi-TKI (VEGFR, PDGFRß, c-kit, FLT3, RET)	35	5 x stable disease	Kroiss et al. 2012 [156]
Cixutumumab + Temsirolimus	IGF-1R Antikörper + mTOR-Inhibitor	26	11x stable disease	Naing et al. 2013 [157]
Gefitinib	Inhibition des EGFR-Signalwegs	19	kein Ansprechen	Samnotra et al. 2007 [158]
Dovitinib	Multi-TKI (FGFR, PDGFR, VEGFR)	17	4x stable disease	García-Donas et al. 2013 [159]
Bevacizumab + Capecitabine	Inhibition des VEGF-Signalwegs + zytotoxisches Medikament	10	kein Ansprechen	Wortmann et al. 2010 [154]
Erlotinib + Gemcitabine	Inhibition des VEGF-Signalwegs + zytotoxisches Medikament	10	1x stable disease	Quinkler et al. 2008 [153]
Sorafenib + Paclitaxel	Multi-TKI (BRAF, VEGFR, c-kit, PDGFRß) + zytotoxisches Medikament	9	kein Ansprechen	Berruti et al. 2012 [160]
Imatinib	Inhibition der c-KIT und PDGF	4	kein Ansprechen	Gross et al. 2006 [155]
Everolimus	mTOR-Inhibitor	4	kein Ansprechen	Fraenkel et al. 2013 [161]

TKI: Tyrosinkinaseinhibitor; **VEGFR**: vascular endotehlial growth factor receptor; **PDGFRß**: platelet-derived growth factor receptor ß; **c-kit**: Tyrosinkinase KIT; **FLT3**: Fms-like tyrosine kinase 3; **RET**: Rezeptor-Tyrosinkinase; **IGF-1-R**: insulin-like growth factor 1 receptor; **mTOR**: mechanistic Target of Rapamycin; **EGFR**: epidermal growth factor receptor; **FGFR**: fibroblast growth factor receptors; **BRAF**: Protoonkogen B-Raf

4.10. Outcome

Die Prognose des ACC ist insgesamt sehr schlecht und meist abhängig vom Resektionsstatus. Aber auch nach kompletter Tumorresektion kommt es relativ häufig zu einem Rezidiv. Je nach Studie werden für das Erwachsenenalter Rezidiv-Raten zwischen 21 % und 91 % angegeben [22;60;128;145]. Die Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs scheint dabei eine Rolle zu spielen [22]. Die meisten Rezidive (40 %) ereignen sich innerhalb der ersten 2 Jahre nach Tumorresektion, wobei auch Stadium I und II Tumore keine Ausnahme darstellen [145]. Bei diesen teils enorm hohen

Rezidiv-Raten muss sich allerdings die Frage gestellt werden, ob wirklich R0-Resektionen vorlagen, ob weitere prognosebestimmende Risikofaktoren (Biopsie, Tumorruptur) eine Rolle spielten und ob Mitotane im therapeutischen Bereich lag.

Das internationale pädiatrische ACT Register berichtet von einem rezidiv-freien sowie einem Gesamtüberleben von 54,2 % und 54,7 % (N=254). Nach einem medianen Follow-up von 2,42 Jahren (0 - 22 Jahre) waren knapp 62 % der Patienten am Leben und 38 % verstorben [27]. Im Vergleich dazu war das Gesamtüberleben für die 60 Patienten in der GPOH-MET 97 Studie mit 64,8 % etwas besser, dafür das ereignisfreie Überleben mit 43,4 % schlechter. Nach einem medianen Follow-up von 3,2 Jahre waren knapp 32 % der Patienten verstorben. Jedoch ist zu beachten, dass im ACT Register auch Patienten mit ACA eingeschlossen wurden, die das Outcome positiv beeinflussen.

In den ersten Jahren der GPOH-MET 97 Studie wurde die Aggressivität und die mögliche Gefahr der ACC von Ärzten und Eltern zum Teil unterschätzt. Dies führte in manchen Fällen zur Ablehnung der systemischen Therapie und letztlich zu niedrigen EFS Raten. Dank dem initialen Management, der mittlerweile ausgesprochen guten supportiven Therapiemöglichkeiten und der zentralen Bestimmung von Mitotane-Plasmaspiegeln, stieg die Akzeptanz der aggressiven und teils hochtoxischen Chemo- und Mitotane-Therapie in den letzten Jahren. Das spiegelt sich auch im signifikant besseren Gesamtüberleben der ab 2003 erkrankten Patienten wieder (46 % vs. 82 %).

4.11. Fazit

Das ACC ist auf Grund seiner Seltenheit und Aggressivität eine ernst zunehmende Erkrankung, im Kindesalter wie auch im Erwachsenenalter. Dennoch scheinen sich die ACC im Kindesalter von denen im Erwachsenenalter und womöglich sogar schon von denen im Jugendalter in ihrer Pathogenese und dem Verhalten zu unterscheiden. Bisher gibt es leider weiterhin nicht genügend Kenntnisse und therapeutische Möglichkeiten, die zum Teil fatale Prognose entscheidend zu verbessern. In dieser Arbeit wurden Prognosefaktoren gefunden, die das Outcome beeinflussen. Zu diesen Risikofaktoren zählen ein Alter über 4 Jahre, ein Tumorvolumen über 300 ml, eine inkomplette Tumorresektion, eine Tumorzellaussaat durch Biopsie oder Tumorruptur, ein Weiss-Score über 4, ein hohes Tumorstadium, eine Mitotane-Therapie über weniger als 6 Monate und unterhalb des therapeutischen Bereichs.

Um die Prognose zu verbessern, gibt es daher folgende entscheidende Möglichkeiten:

1. möglichst frühzeitige Diagnosestellung
2. optimale operative Ausgangslage durch gutes prä- und perioperatives Management
3. Biopsie ist obsolet
4. Tumorspillage und inkomplette Tumorresektion verhindern
5. bei Inoperabilität und hohem Rupturrisiko präoperative Chemotherapie
6. adäquate Mitotane-Therapie im therapeutischen Bereich

Zeichen einer steroidalen, insbesondere androgenen Hormonaktivität sollten immer auch an ein ACT denken lassen und eine Hormonanalyse sowie Bildgebung nach sich ziehen. Besteht die Verdachtsdiagnose ACT, sollte bis zur histologischen Diagnosesicherung von einem Karzinom ausgegangen werden. Die Verhinderung einer Tumorspillage ist prognoseentscheidend. Das präoperative Management ist demzufolge von entscheidender Bedeutung. Die systemische Therapie, insbesondere die Mitotane-Therapie, ist ebenfalls ein wichtiger Faktor. Patienten mit einem hohen Rezidiv-Risiko, demnach bei inkompletter Tumorresektion, Tumorruptur oder hohem Tumorstadium, sollten eine Chemotherapie mit Mitotane in ausreichend hoher Dosierung erhalten. Nach Therapieende ist eine langfristige und anfangs engmaschige Nachsorge wichtig, um ein Rezidiv frühzeitig zu erkennen. Die Daten zeigen, dass auch Patienten mit einem Rezidiv reelle Heilungschancen haben.

5. Zusammenfassung

Nebennierenrindenkarzinome (adrenocortical carcinoma; ACC) im Kindesalter stellen eine seltene und aggressive Erkrankung dar, über die es bisher nur wenig Kenntnisse bezüglich Pathogenese, Verhalten und Therapie gibt. In Deutschland werden Kinder und Jugendliche mit einem ACC im GPOH-MET Register erfasst und betreut. Therapieempfehlungen beruhen lediglich auf Expertenmeinungen, randomisierte Therapiestudien sind angesichts der geringen Fallzahlen im nationalen Raum nicht möglich.

Ziele dieser Arbeit waren es, Kenntnisse über diese Tumore zu erwerben sowie Faktoren zu finden, die die teils dramatische Prognose verbessern und somit Einfluss auf die Behandlung nehmen können. Dazu wurden Daten von 60 Patienten, die im Zeitraum von 1997 bis 2011 in der GPOH-MET 97 Studie erfasst wurden, hinsichtlich allgemeiner Patientendaten, Krankengeschichte, histologischer Kriterien, Therapieverlauf und Outcome analysiert. Bevorzugt Kinder unter 4 Jahren waren betroffen. Es zeigte sich eine deutliche Mädchenwendigkeit. Die Mehrheit der Tumore war hormonaktiv und bildete somit spezifische Symptome aus. Dennoch dauerte es bis zur Diagnosestellung (PSI) durchschnittlich knapp 14 Monate.

Folgende Faktoren wurden identifiziert, die mit einem schlechteren Outcome assoziiert sind:

- Alter ≥ 4 Jahre
- Tumorvolumen > 300 ml
- inkomplette Tumorresektion
- Tumorspillage (Tumorruptur/Biopsie)
- Weiss Score ≥ 4
- hohes Tumorstadium
- Mitotane-Konzentration < 14 mg/l
- Mitotane-Therapiedauer < 6 Monate
- Rezidiv in Form eines Lokalrezidiv

Für die Behandlung gilt daher, Patienten frühestmöglich anhand ihrer typischen Symptome zu erkennen und der Therapie zuzuführen. Eine komplette Tumorresektion und die Verhinderung einer Tumorspillage ist von entscheidender Bedeutung für das Überleben. Das operative Management nimmt daher die wichtigste Rolle in der Behandlung der Patienten ein. Eine Biopsie ist im Kindesalter auf Grund der Gefahr einer Tumorspillage kontraindiziert [50]. Chemo- und Mitotane-Therapie sollten alle Patienten mit einem erhöhten Rezidivrisiko bzw. mit primär inoperablem Tumor erhalten, wobei ein Mitotane-Plasmaspiegel im therapeutischen Bereich (14 – 20 mg/l) bedeutend ist. Die Nachsorge sollte regelmäßig und langfristig erfolgen, da Rezidive häufig und selbst nach kompletter Tumorresektion oder niedrigem Tumorstadium auftreten. Selbst im Rezidiv gibt es nach kompletter Resektion aller Tumormanifestationen Hoffnung auf Heilung.

Dank der medizinischen Fortschritte, der zentralen Erfassung der Patienten in einer Studie, des zunehmenden Wissens über diese Entität sowie der besseren therapeutischen Möglichkeiten und Akzeptanz konnte die Überlebenswahrscheinlichkeit innerhalb der letzten Jahre von 46 % auf 82 % verbessert werden (Diagnosezeitpunkt zwischen 1997 – 2002 versus 2003 – 2011).

1 Manski, D. (2014): Urologielehrbuch.de, Ausgabe 2015; Stadtbergen, Selbstverlag

2 Dhom, G. (1985): Anatomie und Pathologie der Nebennieren. In: Kümmerle, F.; Lenner, V. (Hrsg): Erkrankungen der Nebenniere. Thieme, Stuttgart New York, S. 11-40.

3 Schweitzer, R.; Endokrinologie mit Stoffwechsel, 2. Auflage, Kapitel 3 Nebenniere; Seite 25

4 Komminoth, P.; Perren, A.; Klöppel, G. (2008): Nebennieren. In: Böcker, W.; Denk, H.; Heitz, Ph. U.; Moch, H. (Hrsg): Lehrbuch Pathologie. 4. Aufl. München: Urban & Fischer in Elsevier, S. 417-430.

5 Junqueira, L.C.U.; Carneiro, J.; Kelley, R.O.; Gratzl, M. (2002): Histologie. Mit 14 Tabellen. 5., neu übers., überarb. und aktualisierte Aufl. Berlin, Heidelberg, New York, Barcelona, Hongkong, London, Mailand, Paris, Tokio: Springer (Springer-Lehrbuch), S. 366-373.

6 Anderhuber, F. (2009): Cavitas abdominis. In: Fanghänel, J.; Pera, F.; Anderhuber, F.; Nitsch, R.; Waldeyer, A. J. (Hrsg): Waldeyer - Anatomie des Menschen. 17th ed. Berlin: de Gruyter. S. 1016.

7 Sucheston, M. E.; Cannon, M. S. (1968): Development of zonular patterns in the human adrenal gland. In: J. Morphol. 126 (4), S. 477–491. DOI: 10.1002/jmor.1051260408.

8 Keegan, C. E.; Hammer, G. D. (2002): Recent insights into organogenesis of the adrenal cortex. In: Trends Endocrinol. Metab. 13 (5), S. 200–208.

9 Mesiano, S.; Jaffe, R. B. (1997): Developmental and functional biology of the primate fetal adrenal cortex. In: Endocr. Rev. 18 (3), S. 378–403. DOI: 10.1210/edrv.18.3.0304.

10 Beuschlein, F.; Reincke, M. (2006b): Nebennierenrinde, In: Siegenthaler, W.; Blum, H. E. (Hrsg): Klinische Pathophysiologie. Seite 326-343, 9., neu bearb. Aufl. Stuttgart: Thieme. S. 326-343.

11 Petersenn, St.; Schulte, H.M. (1997): Nebennierenrinde. In: Meng, W. (Hrsg): Endokrinologie. 281 Grundlagen - Klinik - Praxis ; mit 148 Tabellen. Jena [u.a.]: G. Fischer, S. 274-320.

12 Voigt, K.: Endokrines Organ, In: Bauer, C.; Klinke, R.; Silbernagl, S. (Hrsg) (2001): Lehrbuch der Physiologie. 55 Tabellen. 3., vollst. überarb. Aufl. Stuttgart [u.a.]: Thieme, S. 471-478.

13 Miller, R. W.; Young, J. L.; Novakovic, B. (1995): Childhood cancer. In: Cancer 75 (1 Suppl), S. 395–405.

14 Chudler, R. M.; Kay, R. (1989): Adrenocortical carcinoma in children. In: Urol. Clin. North Am. 16 (3), S. 469–479.

15 Rescorla, F. J. (2006): Malignant adrenal tumors. In: Semin. Pediatr. Surg. 15 (1), S. 48–56.

16 Hero, B.; Berthold, F. (2011): Neuroblastom. Leitlinie der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie AWMF online 2011

17 Wieneke, J. A.; Thompson, L. D. R.; Heffess, C. S. (2003): Adrenal cortical neoplasms in the pediatric population: a clinicopathologic and immunophenotypic analysis of 83 patients. In: Am. J. Surg. Pathol. 27 (7), S. 867–881.

18 Weatherby, R. P., Carney, J. A. (1983): Pathologic feature of childhood adrenocortical tumors. In: Humphrey, G. Bennett; Grindey, Gerald B.; Dehner, L. P.; Acton, R. T.; Pysher, T. J.: Adrenal and Endocrine Tumors in Children. Adrenal Cortical Carcinoma and Multiple Endocrine Neoplasia. Boston, MA: Springer US (Cancer Treatment and Research, 17).S. 217-248.

19 Ribeiro, R. C.; Figueiredo, B. (2004): Childhood adrenocortical tumours. In: Eur. J. Cancer 40 (8), S. 1117–1126

20 Kebebew, E.; Reiff, E.; Duh, Q.-Y.; Clark, O. H.; McMillan, A. (2006): Extent of disease at presentation and outcome for adrenocortical carcinoma: have we made progress? In: World J Surg 30 (5), S. 872–878. DOI: 10.1007/s00268-005-0329-x.

21 Kerkhofs, T. M. A.; Verhoeven, R. H. A.; Van der Zwan, J. M.; Dieleman, J.; Kerstens, M. N.; Links, T. P. et al. (2013): Adrenocortical carcinoma: A population-based study on incidence and survival in the Netherlands since 1993. In: Eur. J. Cancer. DOI: 10.1016/j.ejca.2013.02.034.

22 Fassnacht, M.; Kroiss, M.; Allolio, B. (2013): Update in adrenocortical carcinoma. In: J. Clin. Endocrinol. Metab. 98 (12), S. 4551–4564. DOI: 10.1210/jc.2013-3020.

23 Fassnacht, M,; Allolio, B. (2009): Clinical management of adrenocortical carcinoma. In: Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 23 (2), S. 273–289. DOI: 10.1016/j.beem.2008.10.008.

24 Bilimoria, K. Y.; Shen, W. T.; Elaraj, D.; Bentrem, D. J.; Winchester, D. J.; Kebebew, E.; Sturgeon, C. (2008): Adrenocortical carcinoma in the United States: treatment utilization and prognostic factors. In: Cancer 113 (11), S. 3130–3136. DOI: 10.1002/cncr.23886.

25 Kanmaz, T.; Demirbilek, S.; Ozardali, I.; Safali, M.; Guran, S.; Yucesan, S. (2003): Nonfunctioning adrenocortical carcinoma in a child. In: Pediatric pathology & molecular medicine 22 (5), S. 405–410.

26 Patalano, A.; Brancato, V.; Mantero, F. (2009): Adrenocortical cancer treatment. In: Hormone research 71 Suppl 1, S. 99–104. DOI: 10.1159/000178049.

27 Michalkiewicz, E.; Sandrini, R.; Figueiredo, B.; Miranda, E C M; Caran, E.; Oliveira-Filho, A. G. et al. (2004): Clinical and outcome characteristics of children with adrenocortical tumors: a report from the International Pediatric Adrenocortical Tumor Registry. In: J. Clin. Oncol. 22 (5), S. 838–845. DOI: 10.1200/JCO.2004.08.085.

28 Kleihues, P.; Schäuble, B.; Zur Hausen, A.; Estève, J.; Ohgaki, H. (1997): Tumors associated with p53 germline mutations: a synopsis of 91 families. In: Am. J. Pathol. 150 (1), S. 1–13.

29 Bugg, M. F.; Ribeiro, R. C.; Roberson, P. K.; Lloyd, R. V.; Sandrini, R.; Silva, J. B. et al. (1994): Correlation of pathologic features with clinical outcome in pediatric adrenocortical neoplasia. A study of a Brazilian population. Brazilian Group for Treatment of Childhood Adrenocortical Tumors. In: Am. J. Clin. Pathol. 101 (5), S. 625–629.

30 Ishimoto, H.; Jaffe, R. B. (2011): Development and function of the human fetal adrenal cortex: a key component in the feto-placental unit. In: Endocr. Rev. 32 (3), S. 317–355. DOI: 10.1210/er.2010-0001.

31 Giordano, T. J.; Thomas, D. G.; Kuick, R.; Lizyness, M.; Misek, D. E.; Smith, A. L. et al. (2003): Distinct transcriptional profiles of adrenocortical tumors uncovered by DNA microarray analysis. In: Am. J. Pathol. 162 (2), S. 521–531. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)63846-1.

32 Fraipont, F. de; El Atifi, M.; Cherradi, N.; Le Moigne, G.; Defaye, G.; Houlgatte, R. et al. (2005): Gene expression profiling of human adrenocortical tumors using complementary deoxyribonucleic Acid microarrays identifies several candidate genes as markers of malignancy. In: J. Clin. Endocrinol. Metab. 90 (3), S. 1819–1829. DOI: 10.1210/jc.2004-1075.

33 Gicquel, C.; Bertagna, X.; Gaston, V.; Coste, J.; Louvel, A.; Baudin, E. et al. (2001): Molecular markers and long-term recurrences in a large cohort of patients with sporadic adrenocortical tumors. In: Cancer Res. 61 (18), S. 6762–6767.

34 Berthon, A.; Sahut-Barnola, I.; Lambert-Langlais, S.; Joussineau, C. de; Damon-Soubeyrand, C.; Louiset, E. et al. (2010): Constitutive beta-catenin activation induces adrenal hyperplasia and promotes adrenal cancer development. In: Hum. Mol. Genet. 19 (8), S. 1561–1576. DOI: 10.1093/hmg/ddq029.

35 Gaujoux, S.; Grabar, S.; Fassnacht, M.; Ragazzon, B.; Launay, P.; Libé, R. et al. (2011): β-catenin activation is associated with specific clinical and pathologic characteristics and a poor outcome in adrenocortical carcinoma. In: Clin. Cancer Res. 17 (2), S. 328–336. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2006.

36 Schmitt, A.; Saremaslani, P.;Schmid, S.; et al. Rearrangements at the 11p15 locus and overexpression of insulin-like growth factor-II gene in sporadic adrenocortical tumors. J Clin Endocrinol Metab. 1994; 78(6): 1444-1453

37 Sbiera, S.; Schmull, S.; Assie, G.; Voelker, H.-U.; Kraus, L.; Beyer, M. et al. (2010): High diagnostic and prognostic value of steroidogenic factor-1 expression in adrenal tumors. In: J. Clin. Endocrinol. Metab. 95 (10), S. E161-71. DOI: 10.1210/jc.2010-0653.

38 Almeida, M. Q.; Soares, I. C.; Ribeiro, T. C.; Fragoso, M. C. B. V.; Marins, L. V.; Wakamatsu, A. et al. (2010): Steroidogenic factor 1 overexpression and gene amplification are more frequent in adrenocortical tumors from children than from adults. In: J. Clin. Endocrinol. Metab. 95 (3), S. 1458–1462. DOI: 10.1210/jc.2009-2040.

39 Harwood, J.; O`Flynn E. (2003): Specimens from a case of right-sided hemihypertrophy associated with pubertas praecox. Proc Roy Soc Med, 28, S. 837.

40 Benson, P. F.; Vulliamy, D. G.; Taubman, J. O. (1963): Congenital hemihypertrophy and malignancy. In: Lancet 1 (7279), S. 468–469.

41 Wiedemann, H.R. (1983):Tumors and hemihypertrophy associated with Wiedemann-Beckwith syndrome. In: Eur. J. Perdiatr. 141, S. 129.

42 Wermer, P. (1954): Genetic aspects of adenomatosis of endocrine glands. In: Am. J. Med. 16 (3), S. 363–371.

43 Langer, P.; Cupisti, K.; Bartsch, D. K.; Nies, Ch.; Goretzki, P. E.; Rothmund, M.; Röher, H. D. (2002): Adrenal involvement in multiple endocrine neoplasia type 1. In: World J Surg 26 (8), S. 891–896. DOI: 10.1007/s00268-002-6492-4.

44 Stratakis, C. A.; Kirschner, L. S.; Carney, J. A. (2001): Clinical and molecular features of the Carney complex: diagnostic criteria and recommendations for patient evaluation. In: J. Clin. Endocrinol. Metab. 86 (9), S. 4041–4046. DOI: 10.1210/jcem.86.9.7903.

45 ACC Arbeitsgruppe der ENSAT, 2005; www.ensat.org

46 Boland, G. W. L.; Dwamena, B. A.; Jagtiani Sangwaiya, M.; Goehler, A. G.; Blake, M. A.; Hahn, P. F. et al. (2011): Characterization of adrenal masses by using FDG PET: a systematic review and meta-analysis of diagnostic test performance. In: Radiology 259 (1), S. 117–126. DOI: 10.1148/radiol.11100569.

47 Deandreis, D.; Leboulleux, S.; Caramella, C.; Schlumberger, M.; Baudin, E. (2011): FDG PET in the management of patients with adrenal masses and adrenocortical carcinoma. In: Horm Cancer 2 (6), S. 354–362. DOI: 10.1007/s12672-011-0091-5

48 Maurea, S.; Mainolfi, C.; Bazzicalupo, L.; Panico, M. R.; Imparato, C.; Alfano, B. et al. (1999): Imaging of adrenal tumors using FDG PET: comparison of benign and malignant lesions. In: AJR Am J Roentgenol 173 (1), S. 25–29. DOI: 10.2214/ajr.173.1.10397094.

49 Ahmed, M.; Al-Sugair, A.; Alarifi, A.; Almahfouz, A.; Al-Sobhi, S. (2003): Whole-body positron emission tomographic scanning in patients with adrenal cortical carcinoma: comparison with conventional imaging procedures. In: Clin Nucl Med 28 (6), S. 494–497. DOI: 10.1097/01.RLU.0000067512.53644.FB.

50 Hubertus, J.; Boxberger, N.; Redlich, A.; von Schweinitz, D.; Vorwerk, P. Surgical aspects in the treatment of adrenocortical carcinomas in children: data of the GPOH-MET 97 trial. Klin Padiatr. 2012 Apr;224(3):143-7. doi: 10.1055/s-0032-1304627

51 Lau, S. K.; Weiss, L. M. (2009): The Weiss system for evaluating adrenocortical neoplasms: 25 years later. In: Hum. Pathol. 40 (6), S. 757–768. DOI: 10.1016/j.humpath.2009.03.010.

52 van Slooten, H.; Schaberg, A.; Smeenk, D.; Moolenaar, A. J. (1985): Morphologic characteristics of benign and malignant adrenocortical tumors. In: Cancer 55 (4), S. 766–773.

53 Hough, A. J.; Hollifield, J. W.; Page, D. L.; Hartmann, W. H. (1979): Prognostic factors in adrenal cortical tumors. A mathematical analysis of clinical and morphologic data. In: Am. J. Clin. Pathol. 72 (3), S. 390–399.

54 Weiss, L. M. (1984): Comparative histologic study of 43 metastasizing and nonmetastasizing adrenocortical tumors. In: Am. J. Surg. Pathol. 8 (3), S. 163–169.

55 Weiss, L. M.; Medeiros, L. J.; Vickery, A. L. (1989): Pathologic features of prognostic significance in adrenocortical carcinoma. In: Am. J. Surg. Pathol. 13 (3), S. 202–206.

56 Fuhrman, S. A.; Lasky, L. C.; Limas, C. (1982): Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. In: Am. J. Surg. Pathol. 6 (7), S. 655–663.

57 Fassnacht, M.; Johanssen, S.; Quinkler, M.; Bucsky, P.; Willenberg, H. S.; Beuschlein, F. et al. (2009): Limited prognostic value of the 2004 International Union Against Cancer staging classification for adrenocortical carcinoma: proposal for a Revised TNM Classification. In: Cancer 115 (2), S. 243–250. DOI: 10.1002/cncr.24030.

58 Lughezzani, G.; Sun, M.; Perrotte, P.; Jeldres, C.; Alasker, A.; Isbarn, H. et al. (2010): The European Network for the Study of Adrenal Tumors staging system is prognostically superior to the international union against cancer-staging system: a North American validation. In: Eur. J. Cancer 46 (4), S. 713–719. DOI: 10.1016/j.ejca.2009.12.007.

59 Brennan, M. F. (1987): Adrenocortical carcinoma. In: CA Cancer J Clin 37 (6), S. 348–365.

60 Schulick, R. D.; Brennan, M. F. (1999): Long-term survival after complete resection and repeat resection in patients with adrenocortical carcinoma. In: Ann. Surg. Oncol. 6 (8), S. 719–726.

61 Fassnacht, M.; Hahner, S.; Polat, B.; Koschker, A.-C.; Kenn, W.; Flentje, M.; Allolio, B. (2006): Efficacy of adjuvant radiotherapy of the tumor bed on local recurrence of adrenocortical carcinoma. In: J. Clin. Endocrinol. Metab. 91 (11), S. 4501–4504. DOI: 10.1210/jc.2006-1007.

62 Fassnacht, M.; Terzolo, M.; Allolio, B.; Baudin, E.; Haak, H.; Berruti, A. et al. (2012): Combination chemotherapy in advanced adrenocortical carcinoma. In: N. Engl. J. Med. 366 (23), S. 2189–2197. DOI: 10.1056/NEJMoa1200966.

63 Fassnacht, M.; Libé, R.; Kroiss, M.; Allolio, B. (2011): Adrenocortical carcinoma: a clinician's update. In: Nat Rev Endocrinol 7 (6), S. 323–335. DOI: 10.1038/nrendo.2010.235.

64 Schteingart, D. E.; Doherty, G. M.; Gauger, P. G.; Giordano, T. J.; Hammer, G. D.; Korobkin, M.; Worden, F. P. (2005): Management of patients with adrenal cancer: recommendations of an international consensus conference. In: Endocr. Relat. Cancer 12 (3), S. 667–680.

65 Bergenstal, D.M., Lipsett, M.D., Moy, R.H. & Hertz, R. Regression of adrenal cancer and suppression of adrenal function in men by o,p´DDD. Transaction of the Association of American Physicians 1959 72 341-350

66 Berruti, A.; Ferrero, A.; Sperone, P.; Daffara, F.; Reimondo, G.; Papotti, M. et al. (2008): Emerging drugs for adrenocortical carcinoma. In: Expert Opin Emerg Drugs 13 (3), S. 497–509. DOI: 10.1517/14728214.13.3.497.

67 van Slooten, H.; Moolenaar, A. J.; van Seters, A.P.; Smeenk, D. (1984): The treatment of adrenocortical carcinoma with o,p'-DDD: prognostic implications of serum level monitoring. In: Eur J Cancer Clin Oncol 20 (1), S. 47–53.

68 Baudin, E.; Pellegriti, G.; Bonnay, M.; Penfornis, A.; Laplanche, A.; Vassal, G.; Schlumberger, M. (2001): Impact of monitoring plasma 1,1-dichlorodiphenildichloroethane (o,p'DDD) levels on the treatment of patients with adrenocortical carcinoma. In: Cancer 92 (6), S. 1385–1392.

69 Daffara, F.; Francia, S. de; Reimondo, G.; Zaggia, B.; Aroasio, E.; Porpiglia, F. et al. (2008): Prospective evaluation of mitotane toxicity in adrenocortical cancer patients treated adjuvantly. In: Endocr. Relat. Cancer 15 (4), S. 1043–1053. DOI: 10.1677/ERC-08-0103.

70 Zatelli, M. C.; Gentilin, E.; Daffara, F.; Tagliati, F.; Reimondo, G.; Carandina, G. et al. (2010): Therapeutic concentrations of mitotane (o,p'-DDD) inhibit thyrotroph cell viability and TSH expression and secretion in a mouse cell line model. In: Endocrinology 151 (6), S. 2453–2461. DOI: 10.1210/en.2009-1404.

71 Berruti, A.; Baudin, E.; Gelderblom, H.; Haak, H. R.; Porpiglia, F.; Fassnacht, M.; Pentheroudakis, G. (2012): Adrenal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. In: Ann. Oncol. 23 Suppl 7, S. vii131-8. DOI: 10.1093/annonc/mds231.

72 Gemeinsamer Bundesausschuss, Richtlinie zur Kinderonkologie 2006 (www.g-ba.de/informationen/richtlinien/47/)

73 Humphrey, G.B.; Pysher, T.; Holcombe, J.; Gross, M.; Chan, H.; Cushing, B.; D`Angio, G.J.; Schein, P.; Lemerle, J.; Carney, J.A.; Raney Jr, B. (1983): Overview on the management of adrenocortical carcinoma (acc). Cancer Treat Res 17, S.349-358

74 Kinderkrebsregister, Jahresbericht 2012, Xia Adrenocortical carcinomas; S. 58 (www.kinderkrebsregister.de/fileadmin/kliniken/dkkr/pdf/jb/jb2012/jb2012_SD_3s.pdf)

75 Bernstein, L.; Gurney J.G. (1999): Carcinomas and other malignant epithelial neoplasms. In: Ries, L. A. Gloeckler; S., Malcolm A.; Gurney, J. G.: SEER cancer incidence and survival among children and adolescents. United States SEER Program 1975-1995 (SEER pediatric Monograph): U S National Cancer Institute, S. 139-147.

76 Ribeiro, R.; Michalkiewicz, E.L. (1999): Adrenocortical Tumors in Children. In: Raghavan, D.: Textbook of uncommon cancer. 2nd ed. Chichester, New York: John Wiley & Sons, S. 611-620

77 Stiller, C. A. (1994): International variations in the incidence of childhood carcinomas. In: Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 3 (4), S. 305–310.

78 Sandrini, R.; Ribeiro, R. C.; DeLacerda, L. (1997): Childhood adrenocortical tumors. In: J. Clin. Endocrinol. Metab. 82 (7), S. 2027–2031. DOI: 10.1210/jcem.82.7.4057.

79 Ribeiro, R. C.; Sandrini, F.; Figueiredo, B.; Zambetti, G. P.; Michalkiewicz, E.; Lafferty, A. R. et al. (2001): An inherited p53 mutation that contributes in a tissue-specific manner to pediatric adrenal cortical carcinoma. In: Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 98 (16), S. 9330–9335.

80 Bertherat, J.; Bertagna, X. (2009): Pathogenesis of adrenocortical cancer. In: Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 23 (2), S. 261–271. DOI: 10.1016/j.beem.2008.10.006.

81 Custódio, G.; Komechen, H.; Figueiredo, F. R. O.; Fachin, N. D.; Pianovski, M. A. D.; Figueiredo, B. C. (2012): Molecular epidemiology of adrenocortical tumors in southern Brazil. In: Mol. Cell. Endocrinol. 351 (1), S. 44–51. DOI: 10.1016/j.mce.2011.10.019.

82 Lefevre, M.; Gerald-Marchant, R.; Chaussain, J.L.; Lemerle, J. (1983): Adrenal cortical carinoma in children: 42 patients treated from 1958 to 1980 at Villejuif. In: Humphrey, G. Bennett; Grindey, Gerald B.; Dehner, Louis P.; Acton, Ronald T.; Pysher, Theodore J.: Adrenal and Endocrine Tumors in Children. Adrenal Cortical Carcinoma and Multiple Endocrine Neoplasia. Boston, MA: Springer US (Cancer Treatment and Research, 17), S. 265-276.

83 Ribeiro, R. C.; Sandrini Neto, R. S.; Schell, M. J.; Lacerda, L.; Sambaio, G. A.; Cat, I. (1990): Adrenocortical carcinoma in children: a study of 40 cases. In: J. Clin. Oncol. 8 (1), S. 67–74.

84 Glover, A. R.; Ip, J. C. Y.; Zhao, J. T.; Soon, P. S. H.; Robinson, B. G.; Sidhu, S. B. (2013): Current management options for recurrent adrenocortical carcinoma. In: Onco Targets Ther 6, S. 635–643. DOI: 10.2147/OTT.S34956.

85 Allolio, B.; Fassnacht, M. (2006): Clinical review: Adrenocortical carcinoma: clinical update. In: J. Clin. Endocrinol. Metab. 91 (6), S. 2027–2037. DOI: 10.1210/jc.2005-2639.

86 Arlt, W.; Hahner, S.; Liebe, R.; Hughes, B.A.; Shackleton C.H.L.; Opocher, G.; Quinkler, M.; Bertherat, J.; Allolio, B.; Manelli, M.; Mantero, F.; Fassnacht, M.; Bertagna, X.; Stewart, P.M. (2008): Steroid profiling in the diagnosis and monitoring of adrenocortical cancer-results of the EURINE ACC Study of the European Network for the Study of Adrenal Tumors (ENS@T). Program of the 90th Annual Meeting of The Endocrine Society, San Franciscio, CA, S. 146 (Abstract OR40-2).

87 Lacroix, A. (2010): Approach to the patient with adrenocortical carcinoma. In: J. Clin. Endocrinol. Metab. 95 (11), S. 4812–4822. DOI: 10.1210/jc.2010-0990.

88 Blake, M. A.; Cronin, C. G.; Boland, G. W. (2010): Adrenal imaging. In: AJR Am J Roentgenol 194 (6), S. 1450–1460. DOI: 10.2214/AJR.10.4547.

89 Young, W. F. (2011): Conventional imaging in adrenocortical carcinoma: update and perspectives. In: Horm Cancer 2 (6), S. 341–347. DOI: 10.1007/s12672-011-0089-z.

90 Petersenn, S.; Richter, P.; Broemel, T.; Ritter, C.; Deutschbein, T.; Allolio, B.; Fassnacht, M. (2013): CT criteria for adrenal cancer – analysis of the German ACC registry. In: Exp Clin Endocrinol Diabetes 121(03):OP8_48.

91 Szolar, D. H.; Korobkin, M.; Reittner, P.; Berghold, A.; Bauernhofer, T.; Trummer, H. et al. (2005): Adrenocortical carcinomas and adrenal pheochromocytomas: mass and enhancement loss evaluation at delayed contrast-enhanced CT. In: Radiology 234 (2), S. 479–485. DOI: 10.1148/radiol.2342031876.

92 Metser, Ur; Miller, Elka; Lerman, Hedva; Lievshitz, Gennady; Avital, Shmuel; Even-Sapir, Einat (2006): 18F-FDG PET/CT in the evaluation of adrenal masses. In: J. Nucl. Med. 47 (1), S. 32–37.

93 Krüger, S., Maschke, S., Kley, H., Merk, T., Wibmer, T., Schumann, C., Pauls, S. (2009): Vergleich von Schädel-MRT und 18F-FDG-PET/CT zur Diagnostik von zerebralen Metastasen. Pneumologie; 63 - V92

94 Williams, A.; Hammer, G.D.; Else, T. (2013): Transcutaneous biopsy of adrenocortical carcinoma is rarely helpful in diagnosis, potentially harmful, but does not affect patient outcome. In: Endocr Rev. 34: MON-1.

95 Thompson, G. B.; Young, W. F. (2003): Adrenal incidentaloma. In: Curr Opin Oncol 15 (1), S. 84–90.

96 Varley, J.M., McGown, G., Thorncroft, M., Santibanez-Koref, M.F., Kelsey, A.M., Tricker, K.J., Evans, D.G., Birch, J.M.: Germ-line mutations of TP53 in Li-Fraumeni families: an extended study of 39 families. Cancer Res 1997;57: 3245-3252

97 Wagner, J.; Portwine, C.; Rabin, K.; Leclerc, J. M.; Narod, S. A.; Malkin, D. (1994): High frequency of germline p53 mutations in childhood adrenocortical cancer. In: J. Natl. Cancer Inst. 86 (22), S. 1707–1710.

98 Varley, J. M.; McGown, G.; Thorncroft, M.; James, L. A.; Margison, G. P.; Forster, G. et al. (1999): Are there low-penetrance TP53 Alleles? evidence from childhood adrenocortical tumors. In: Am. J. Hum. Genet. 65 (4), S. 995–1006. DOI: 10.1086/302575.

99 Herrmann, L. J M; Heinze, B.; Fassnacht, M.; Willenberg, H. S.; Quinkler, M.; Reisch, N. et al. (2012): TP53 germline mutations in adult patients with adrenocortical carcinoma. In: J. Clin. Endocrinol. Metab. 97 (3), S. E476-85. DOI: 10.1210/jc.2011-1982.

100 Raymond, V. M.; Else, T.; Everett, J. N.; Long, J. M.; Gruber, S. B.; Hammer, G. D. (2013): Prevalence of germline TP53 mutations in a prospective series of unselected patients with adrenocortical carcinoma. In: J. Clin. Endocrinol. Metab. 98 (1), S. E119-25. DOI: 10.1210/jc.2012-2198.

101 Hoyme, H. E.; Seaver, L. H.; Jones, K. L.; Procopio, F.; Crooks, W.; Feingold, M. (1998): Isolated hemihyperplasia (hemihypertrophy): report of a prospective multicenter study of the incidence of neoplasia and review. In: Am. J. Med. Genet. 79 (4), S. 274–278.

102 Hoff, A. O.; Hauache, O. M. (2005): Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN 1):clinical, biochemical and molecular diagnosis and treatment of the associated disturbances. In: Arq Bras Endocrinol Metabol 49 (5), S. 735–746.

103 Lairmore, T. C.; Piersall, L. D.; DeBenedetti, M. K.; Dilley, W. G.; Mutch, M. G.; Whelan, A. J.; Zehnbauer, B. (2004): Clinical genetic testing and early surgical intervention in patients with multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN 1). In: Ann. Surg. 239 (5), S. 637-45; discussion 645-7.

104 Groen, E. J.; Roos, A.; Muntinghe, F. L.; Enting, R. H.; Vries, J. de; Kleibeuker, J. H. et al. (2008): Extra-intestinal manifestations of familial adenomatous polyposis. In: Ann. Surg. Oncol. 15 (9), S. 2439–2450. DOI: 10.1245/s10434-008-9981-3.

105 O'Kane, H. F.; Duggan, B.; Lennon, G.; Russell, C. (2002): Spontaneous rupture of adrenocortical carcinoma. In: J. Urol. 168 (6), S. 2530. DOI: 10.1097/01.ju.0000035273.66975.cd.

106 Kardar, A. H. (2001): Rupture of adrenal carcinoma after biopsy. In: J. Urol. 166 (3), S. 984.

107 Abiven, G.; Coste, J.; Groussin, L.; Anract, P.; Tissier, F.; Legmann, P. et al. (2006): Clinical and biological features in the prognosis of adrenocortical cancer: poor outcome of cortisol-secreting tumors in a series of 202 consecutive patients. In: J. Clin. Endocrinol. Metab. 91 (7), S. 2650–2655. DOI: 10.1210/jc.2005-2730.

108 Porpiglia, F.; Fiori, C.; Daffara, F.; Zaggia, B.; Bollito, E.; Volante, M. et al. (2010): Retrospective evaluation of the outcome of open versus laparoscopic adrenalectomy for stage I and II adrenocortical cancer. In: Eur. Urol. 57 (5), S. 873–878. DOI: 10.1016/j.eururo.2010.01.036.

109 Reibetanz, J.; Jurowich, C.; Erdogan, I.; Nies, C.; Rayes, N.; Dralle, H. et al. (2012): Impact of lymphadenectomy on the oncologic outcome of patients with adrenocortical carcinoma. In: Ann. Surg. 255 (2), S. 363–369. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3182367ac3.

110 Gaujoux, S.; Brennan, M. F. (2012): Recommendation for standardized surgical management of primary adrenocortical carcinoma. In: Surgery 152 (1), S. 123–132. DOI: 10.1016/j.surg.2011.09.030.

111 Mihai, R.; Iacobone, M.; Makay, O.; Moreno, P.; Frilling, A.; Kraimps, J.-L. et al. (2012): Outcome of operation in patients with adrenocortical cancer invading the inferior vena cava--a European Society of Endocrine Surgeons (ESES) survey. In: Langenbecks Arch Surg 397 (2), S. 225–231. DOI: 10.1007/s00423-011-0876-6.

112 Johanssen, S.; Hahner, S.; Saeger, W.; Quinkler, M.; Beuschlein, F.; Dralle, H. et al. (2010): Deficits in the management of patients with adrenocortical carcinoma in Germany. In: Dtsch Arztebl Int 107 (50), S. 885–891. DOI: 10.3238/arztebl.2010.0885.

113 Aubert, S.; Buob, D.; Leroy X.; Devos, P.; Carnaille, B.; Do, C.; Christine et al. (2005): [Weiss sytem: a still in-use diagnostic tool for the assessment of adrenocortical malignancy]. In: Ann Pathol 25 (6), S. 545-554.

114 Aubert, S.; Wacrenier, A.; Leroy, X.; Devos, P.; Carnaille, B.; Proye, C. et al. (2002): Weiss system revisited: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 49 adrenocortical tumors. In: Am. J. Surg. Pathol. 26 (12), S. 1612–1619.

115 Lucon, A. M.; Pereira, M. A.; Mendonça, B. B.; Zerbini, M. C.; Saldanha, L. B.; Arap, S. (2002): Adrenocortical tumors: results of treatment and study of Weiss's score as a prognostic factor. In: Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo 57 (6), S. 251–256.

116 Blanes, A.; Diaz-Cano, S. J. (2007): Histologic criteria for adrenocortical proliferative lesions: value of mitotic figure variability. In: Am. J. Clin. Pathol. 127 (3), S. 398–408. DOI: 10.1309/MCGUQ3R4A4WWN3LB.

117 Terzolo, M.; Boccuzzi, A.; Bovio, S.; Cappia, S.; Giuli, P. de; Alì, A. et al. (2001): Immunohistochemical assessment of Ki-67 in the differential diagnosis of adrenocortical tumors. In: Urology 57 (1), S. 176–182.

118 Morimoto, R.; Satoh, F.; Murakami, O.; Suzuki, T.; Abe, T.; Tanemoto, M. et al. (2008): Immunohistochemistry of a proliferation marker Ki67/MIB1 in adrenocortical carcinomas: Ki67/MIB1 labeling index is a predictor for recurrence of adrenocortical carcinomas. In: Endocr. J. 55 (1), S. 49–55.

119 Schmitt, A.; Saremaslani, P.; Schmid, S.; Rousson, V.; Montani, M.; Schmid, D. M. et al. (2006): IGFII and MIB1 immunohistochemistry is helpful for the differentiation of benign from malignant adrenocortical tumours. In: Histopathology 49 (3), S. 298–307. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2006.02505.x.

120 McNicol, A. M. (2008): Lesions of the adrenal cortex. In: Arch. Pathol. Lab. Med. 132 (8), S. 1263–1271. DOI: 10.1043/1543-2165(2008)132[1263:LOTAC]2.0.CO;2.

121 Soon, P. S. H.; McDonald, K. L.; Robinson, B. G.; Sidhu, S. B. (2008): Molecular markers and the pathogenesis of adrenocortical cancer. In: Oncologist 13 (5), S. 548–561. DOI: 10.1634/theoncologist.2007-0243.

122 Reyniès, A. de; Assié, G.; Rickman, D. S.; Tissier, F.; Groussin, L.; René-Corail, F. et al. (2009): Gene expression profiling reveals a new classification of adrenocortical tumors and identifies molecular predictors of malignancy and survival. In: J. Clin. Oncol. 27 (7), S. 1108–1115. DOI: 10.1200/JCO.2008.18.5678.

123 Giordano, T. J.; Kuick, R.; Else, T.; Gauger, P. G.; Vinco, M; Bauersfeld, J. et al. (2009): Molecular classification and prognostication of adrenocortical tumors by transcriptome profiling. In: Clin. Cancer Res. 15 (2), S. 668–676. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-1067.

124 Fernandez-Ranvier, G. G.; Weng, J.; Yeh, R.-F.; Khanafshar, E.; Suh, I.; Barker, C. et al. (2008): Identification of biomarkers of adrenocortical carcinoma using genomewide gene expression profiling. In: Arch Surg 143 (9), S. 841-6; discussion 846. DOI: 10.1001/archsurg.143.9.841.

125 Duregon, E.; Fassina, A.; Volante, M.; Nesi, G.; Santi, R.; Gatti, G. et al. (2013): The reticulin algorithm for adrenocortical tumor diagnosis: a multicentric validation study on 245 unpublished cases. In: Am. J. Surg. Pathol. 37 (9), S. 1433–1440. DOI: 10.1097/PAS.0b013e31828d387b.

126 Libè, R.; Fratticci, A.; Bertherat, J. (2007): Adrenocortical cancer: pathophysiology and clinical management. In: Endocr. Relat. Cancer 14 (1), S. 13–28. DOI: 10.1677/erc.1.01130.

127 Polat, B.; Fassnacht, M.; Pfreundner, L.; Guckenberger, M.; Bratengeier, K.; Johanssen, S. et al. (2009): Radiotherapy in adrenocortical carcinoma. In: Cancer 115 (13), S. 2816–2823. DOI: 10.1002/cncr.24331.

128 Terzolo, M.; Angeli, A.; Fassnacht, M.; Daffara, F.; Tauchmanova, L.; Conton, P. A. et al. (2007): Adjuvant mitotane treatment for adrenocortical carcinoma. In: N. Engl. J. Med. 356 (23), S. 2372–2380. DOI: 10.1056/NEJMoa063360.

129 Grubbs, E. G.; Callender, G. G.; Xing, Y.; Perrier, N. D.; Evans, D. B.; Phan, A. T.; Lee, J. E. (2010): Recurrence of adrenal cortical carcinoma following resection: surgery alone can achieve results equal to surgery plus mitotane. In: Ann. Surg. Oncol. 17 (1), S. 263–270. DOI: 10.1245/s10434-009-0716-x.

130 Beuschlein, F.; Obracay, J.; Saeger, W. et al. (2013): Prognostic value of histological markers in localized adrenocortical carinoma after complete resection. In: Endocr Rev. 34,OR29-3.

131 Libé, R.; Borget, I.; Ronchi, C.L. et al. (2013): Prognostic factors of advanced unresectable by stage III and IV ENS@T adrenocortical carcinomas (ACC). In: Endocr Abstr. 32,OC4.3.

132 Bourdeau, I.; MacKenzie-Feder, J.; Lacroix, A. (2013): Recent advances in adrenocortical carcinoma in adults. In: Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 20 (3), S. 192–197. DOI: 10.1097/MED.0b013e3283602274.

133 Sperone, P.; Ferrero, A.; Daffara, F.; Priola, A.; Zaggia, B.; Volante, M. et al. (2010): Gemcitabine plus metronomic 5-fluorouracil or capecitabine as a second-/third-line chemotherapy in advanced adrenocortical carcinoma: a multicenter phase II study. In: Endocr. Relat. Cancer 17 (2), S. 445–453. DOI: 10.1677/ERC-09-0281.

134 Khan, T. S.; Imam, H.; Juhlin, C.; Skogseid, B.; Gröndal, S.; Tibblin, S. et al. (2000): Streptozocin and o,p'DDD in the treatment of adrenocortical cancer patients: long-term survival in its adjuvant use. In: Ann. Oncol. 11 (10), S. 1281–1287.

135 Bertherat, J.; Coste, J.; Bertagna, X. (2007): Adjuvant mitotane in adrenocortical carcinoma. In: N. Engl. J. Med. 357 (12), S. 1256-7; author reply 1259. DOI: 10.1056/NEJMc076267

136 Terzolo, M.; Baudin, A. E.; Ardito, A.; Kroiss, M.; Leboulleux, S.; Daffara, F. et al. (2013): Mitotane levels predict the outcome of patients with adrenocortical carcinoma treated adjuvantly following radical resection. In: Eur. J. Endocrinol. 169 (3), S. 263–270. DOI: 10.1530/EJE-13-0242.

137 Icard, P.; Goudet, P.; Charpenay, C.; Andreassian, B.; Carnaille, B.; Chapuis, Y. et al. (2001): Adrenocortical carcinomas: surgical trends and results of a 253-patient series from the French Association of Endocrine Surgeons study group. In: World J Surg 25 (7), S. 891–897.

138 Kasperlik-Zaluska, A. A. (2000): Clinical results of the use of mitotane for adrenocortical carcinoma. In: Braz. J. Med. Biol. Res. 33 (10), S. 1191–1196.

139 Haak, H. R.; Hermans, J.; van de Velde, C J; Lentjes, E. G.; Goslings, B. M.; Fleuren, G. J.; Krans, H. M. (1994): Optimal treatment of adrenocortical carcinoma with mitotane: results in a consecutive series of 96 patients. In: Br. J. Cancer 69 (5), S. 947–951.

140 Hermsen, I.G.; Fassnacht, M.; Terzolo, M.; Houterman, S.; den Hartigh, J.; Leboulleux, S. et al. (2011): Plasma concentrations of o,p'DDD, o,p'DDA, and o,p'DDE as predictors of tumor response to mitotane in adrenocortical carcinoma: results of a retrospective ENS@T multicenter study. In: J. Clin. Endocrinol. Metab. 96 (6), S. 1844–1851. DOI: 10.1210/jc.2010-2676.

141 Sabolch, A.; Feng, M.; Griffith, K.; Hammer, G.; Doherty, G.; Ben-Josef, E. (2011): Adjuvant and definitive radiotherapy for adrenocortical carcinoma. In: Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 80 (5), S. 1477–1484. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.04.030.

142 Habra, M. A.; Ejaz, S.; Feng, L.; Das, P.; Deniz, F.; Grubbs, E. G. et al. (2013): A retrospective cohort analysis of the efficacy of adjuvant radiotherapy after primary surgical resection in patients with adrenocortical carcinoma. In: J. Clin. Endocrinol. Metab. 98 (1), S. 192–197. DOI: 10.1210/jc.2012-2367.

143 Miller, B. S.; Gauger, P. G.; Hammer, G. D.; Doherty, G. M. (2012): Resection of adrenocortical carcinoma is less complete and local recurrence occurs sooner and more often after laparoscopic adrenalectomy than after open adrenalectomy. In: Surgery 152 (6), S. 1150–1157. DOI: 10.1016/j.surg.2012.08.024.

144 Kemp, C. D.; Ripley, R. T.; Mathur, A.; Steinberg, S. M.; Nguyen, D. M.; Fojo, T.; Schrump, D. S. (2011): Pulmonary resection for metastatic adrenocortical carcinoma: the National Cancer Institute experience. In: Ann. Thorac. Surg. 92 (4), S. 1195–1200. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2011.05.013.

145 Crucitti, F.; Bellantone, R.; Ferrante, A.; Boscherini, M.; Crucitti, P. (1996): The Italian Registry for Adrenal Cortical Carcinoma: analysis of a multiinstitutional series of 129 patients. The ACC Italian Registry Study Group. In: Surgery 119 (2), S. 161–170.

146 Hahner, S.; Fassnacht, M. (2005): Mitotane for adrenocortical carcinoma treatment. In: Curr Opin Investig Drugs 6 (4), S. 386–394

147 Kornely, E.; Schlaghecke, R. (1994): Complete remission of metastasized adrenocortical carcinoma under o,p'-DDD. In: Exp. Clin. Endocrinol. 102 (1), S. 50–53. DOI: 10.1055/s-0029-1211265.

148 Ilias, I.; Alevizaki, M.; Philippou, G.; Anastasiou, E.; Souvatzoglou, A. (2001): Sustained remission of metastatic adrenal carcinoma during long-term administration of low-dose mitotane. In: J. Endocrinol. Invest. 24 (7), S. 532–535.

149 Milgrom, S. A.; Goodman, K. A. (2012): The role of radiation therapy in the management of adrenal carcinoma and adrenal metastases. In: J Surg Oncol 106 (5), S. 647–650. DOI: 10.1002/jso.23096.

150 Cazejust, J.; Baère, T. de; Auperin, A.; Deschamps, F.; Hechelhammer, L.; Abdel-Rehim, M.et al. (2010): Transcatheter arterial chemoembolization for liver metastases in patients with adrenocortical carcinoma. In: J Vasc Interv Radiol 21 (10), S. 1527–1532. DOI: 10.1016/j.jvir.2010.05.020.

151 Ripley, R. T.; Kemp, C. D.; Davis, J. L.; Langan, R. C.; Royal, R. E.; Libutti, S. K. et al. (2011): Liver resection and ablation for metastatic adrenocortical carcinoma. In: Ann. Surg. Oncol. 18 (7), S. 1972–1979. DOI: 10.1245/s10434-011-1564-z.

152 Wood, B. J.; Abraham, J.; Hvizda, J. L.; Alexander, H. R.; Fojo, T.(2003): Radiofrequency ablation of adrenal tumors and adrenocortical carcinoma metastases. In: Cancer 97 (3), S. 554–560. DOI: 10.1002/cncr.11084.

153 Quinkler, M.; Hahner, S.; Wortmann, S.; Johanssen, S.; Adam, P.; Ritter, C. et al. (2008): Treatment of advanced adrenocortical carcinoma with erlotinib plus gemcitabine. In: J. Clin. Endocrinol. Metab. 93 (6), S. 2057–2062. DOI: 10.1210/jc.2007-2564.

154 Wortmann, S.; Quinkler, M.; Ritter, C.; Kroiss, M.; Johanssen, S.; Hahner, S. et al. (2010): Bevacizumab plus capecitabine as a salvage therapy in advanced adrenocortical carcinoma. In: Eur. J. Endocrinol. 162 (2), S. 349–356. DOI: 10.1530/EJE-09-0804.

155 Gross, D. J.; Munter, G.; Bitan, M.; Siegal, T.; Gabizon, A.; Weitzen, R. et al. (2006): The role of imatinib mesylate (Glivec) for treatment of patients with malignant endocrine tumors positive for c-kit or PDGF-R. In: Endocr. Relat. Cancer 13 (2), S. 535–540. DOI: 10.1677/erc.1.01124.

156 Kroiss, M.; Quinkler, M.; Johanssen, S.; van Erp, N. P; Lankheet, N.; Pöllinger, A. et al. (2012): Sunitinib in refractory adrenocortical carcinoma: a phase II, single-arm, open-label trial. In: J. Clin. Endocrinol. Metab. 97 (10), S. 3495–3503. DOI: 10.1210/jc.2012-1419.

157 Naing, A.; Lorusso, P.; Fu, S.; Hong, D.; Chen, H. X.; Doyle, L. A. et al. (2013): Insulin growth factor receptor (IGF-1R) antibody cixutumumab combined with the mTOR inhibitor temsirolimus in patients with metastatic adrenocortical carcinoma. In: Br. J. Cancer 108 (4), S. 826–830. DOI: 10.1038/bjc.2013.46.

158 Samnotra, V.; Vassilopoulou-Sellin, R.; Fojo, A. T.; Oh,W. K.; LaRocca,R. V.; Ernstoff, M. S. et al. (2007): A phase II trial of gefitinib monotherapy in patients with unresectable adrenocortical carcinoma (ACC). In: Proceedings from the American Society of Clinical Oncology, Chicago, IL. Abstract 155527.

159 García-Donas, J.; Polo, S.H.; Guix, M.; Duran, M.A.; Vidal, M.J.; Jiménez, P. et al. (2013): Phase II study of dovitinib in first line metastatic or (nonresectable primary) adrenocortical carcinoma (ACC): SOGUG study 2011-03. In:Proceedings from the American Society of Clinical Oncology, Chicago, IL. Abstract 4587.

160 Berruti, A.; Sperone, P.; Ferrero, A.; Germano, A.; Ardito, A.; Priola, A. M. et al. (2012): Phase II study of weekly paclitaxel and sorafenib as second/third-line therapy in patients with adrenocortical carcinoma. In: Eur. J. Endocrinol. 166 (3), S. 451–458. DOI: 10.1530/EJE-11-0918.

161 Fraenkel, M.; Gueorguiev, M.; Barak, D.; Salmon, A.; Grossman, A. B.; Gross, D. J. (2013): Everolimus therapy for progressive adrenocortical cancer. In: Endocrine 44 (1), S. 187–192. DOI: 10.1007/s12020-013-9878-1.

Danksagung

„Auf die (Doktor-) Arbeit schimpft man nur solange, bis man keine mehr hat.“ (Sinclair Lewis)

Für meine Doktorarbeit schulde ich sehr vielen Menschen meinen herzlichsten Dank.
Mein größter Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Peter Vorwerk für die Betreuung und Begutachtung meiner Arbeit. Er brachte mir sehr viel Geduld entgegen, unterstützte mich in vielen Dingen und trug durch seine Anregungen und kritischen Kommentare zum Gelingen dieser Arbeit bei.
Bedanken möchte ich mich ebenfalls beim gesamten Team der GPOH-MET 97 Studie für Ihre Mühen und Hilfestellungen.
Ein besonderer Dank kommt auch meinen Eltern zu, die in jeglicher Hinsicht die Grundsteine für meinen Weg gelegt und mich stets in allem unterstützt haben.
Ich bedanke mich an dieser Stelle auch bei meinen Freunden und Verwandten für ihre aufmunternden und motivierenden Worte sowie für ihre Nachsicht.
Und nicht zuletzt danke ich meiner Frau. Sie hat nicht nur die Zeiten schlechter Laune und überstrapazierter Nerven geduldet, sondern verstand es auch, mich in den richtigen Momenten zu motivieren und mir Mut zu machen. Sie hat mich in meiner Arbeit bestärkt und mir den Rücken freigehalten, insbesondere in der letzten Schaffensperiode, in der die Geburt unseres Sohnes unseren Alltag komplett umgekrempelt hat.
Vielen Dank!

Ehrenerklärung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

„Nebennierenrindenkarzinome im Kindes- und Jugendalter,
Ergebnisse der GPOH-MET 97 Studie“

in der Universitätskinderklinik mit Unterstützung durch Prof. Dr. med. Peter Vorwerk ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Illerkirchberg, August 2015

Denis Strugala

PERSÖNLICHE DATEN

Name	Denis Strugala
geb.	15.04.1981 in München
Nationalität	deutsch
Familienstand	verheiratet, 1 Kind
Anschrift	Apfelblütenweg 5, 89171 Illerkirchberg
Tel.	07346 – 3079978
E-Mail	denisstrugala@aol.com

SCHULAUSBILDUNG

1987 - 1988	Grundschule Puchheim-Süd
1988 - 1991	Grundschule Schelklingen
1991 - 1997	Gymnasium Blaubeuren
Jan. - Juli 1998	Summerville High School, South Carolina, USA
Aug. 1998 - Juli 2000	Gymnasium Blaubeuren
Juli 2000	Abitur

ZIVILDIENST

Sept. 2000 - Okt. 2000	Schulkindergarten für körperbehinderte Kinder, Mössingen
Nov. 2000 - Juli 2001	“Kuratorium für Dialyse und Nierentransplantation“, Ehingen

HOCHSCHULAUSBILDUNG

Juni 2002 - Okt. 2004	Vorklinischer Teil des Medizinstudiums an der Georg-August-Universität, Göttingen
2004	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
Okt. 2004 - Dez. 2008	Klinischer Teil des Medizinstudiums an der Otto-von-Guericke-Universität, Magdeburg

Okt. 2007 - Okt. 2008	Praktisches Jahr
Nov. 2008	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
Dez. 2008	Approbation als Arzt
März 2015 - dato	Berufsbegleitender Master-Studiengang: Betriebswirtschaft für Ärzte (Master of Business Administration, MBA), Neu-Ulm

BERUFLICHE LAUFBAHN

Jan. 2009 - Dez. 2010	Assistenzarzt an der Klinik für Kardiologie, Angiologie und Pulmologie der Universitätsklinik Magdeburg
April 2011 - Feb. 2014	Prüfarzt bei der Firma SocraTec R&D GmbH, Erfurt
März 2014 - dato	Principal Investigator bei der Firma Nuvisan GmbH, Neu-Ulm

Illerkirchberg, August 2015

Denis Strugala

Originalarbeiten in begutachteten Zeitschriften

Goette, A.; Bukowska, A.; Lendeckel, U.; Erxleben, M.; Hammwöhner, M.; Strugala, D.; Pfeiffenberger, J.; Röhl, F.W.; Huth, C.; Ebert, M.P.; Klein, H.U.; Röcken, C. Angiotensin II receptor blockade reduces tachycardia-induced atrial adhesion molecule expression. Circulation. 2008 Feb 12;117(6):732-42. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.730101

Goette, A.; Bukowska, A.; Dobrev, D.; Pfeiffenberger, J.; Morawietz, H.; Strugala, D.; Wiswedel, I.; Röhl, F.W.; Wolke, C.; Bergmann, S.; Bramlage, P.; Ravens, U.; Lendeckel, U. Acute atrial tachyarrhythmia induces angiotensin II type 1 receptor-mediated oxidative stress and microvascular flow abnormalities in the ventricles. Eur Heart J. 2009 Jun;30(11):1411-20.
doi: 10.1093/eurheartj/ehp046

Redlich, A.; Boxberger, N.; Strugala, D.; Frühwald, M.C.; Leuschner, I.; Kropf, S.; Bucsky, P.; Vorwerk, P. Systemic treatment of adrenocortical carcinoma in children: data from the German GPOH-MET 97 trial. Klin Padiatr. 2012 Oct;224(6):366-71. doi: 10.1055/s-0032-1327579