

Aus der Klinik für Allgemein-, Viszeral-und Kinderchirurgie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor: Univ.-Prof. Dr. W. T. Knoefel

Nebennierenrindenkarcinome
Retrospektive Analyse von 38 chirurgisch therapierten Patienten

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Jolanthe Weiland

2014

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez. Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf
Dekan

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Cupisti

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Willenberg

Meiner Familie

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

- Auf dem 126. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie vom 28.04.- 01.05.2009 in München, Lachenmayer et al.
- Ein Manuskript zur Publikation dieser Arbeit befindet sich in Vorbereitung

Zusammenfassung

Diese retrospektive Studie untersucht den Langzeitverlauf von 38 Nebennierenrindenzarzinom-Patienten, die zwischen 1986 und 2008 aufgrund ihrer Primärtumore und der im Folgenden auftretenden Rezidive und Metastasen in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie der Universitätsklinik Düsseldorf operativ versorgt worden sind. Das Nebennierenrindenzarzinom stellt mit einer Inzidenz von 1-2/ Mio. Einwohner ein sehr seltenes Krankheitsbild mit schlechter Prognose und eingeschränkten Therapiemöglichkeiten dar. Kleine Fallzahlen und unzureichend aufgearbeitete Studien fordern deshalb die retrospektive Analyse großer Patientenkohorten, um eventuell die Diagnosemöglichkeiten und Therapieoptionen verbessern zu können.

In dieser Studie wurden klinische und histopathologische Patienten- bzw. Tumordaten analysiert und im Hinblick auf das Gesamtüberleben, das Rezidivfreie Überleben und das Metastasenfreie Überleben untersucht.

Bei den Operationsindikationen überwog der Malignitätsverdacht im Vergleich zu anderen endokrinen Krankheitsbildern, wie dem Cushing-Syndrom, dem Inzidentalom und dem Conn-Adenom. Patienten wurden durchschnittlich zweimal operiert, wobei die mediane Laparotomie als Zugangsweg dominierte. Die Dauer des Ersteingriffs war signifikant kürzer ($p=0.021$) als die des Folgeeingriffs, da die Mehrzahl der Patienten bereits im Stadium I bzw. II nach UICC/WHO und ENSAT operiert werden konnten. Patienten im Stadium I/II, Patienten ohne Komplikationen und junge Patienten (< 46 Jahre) hatten eine signifikant kürzere Krankenhausverweildauer als Patienten im Stadium III/IV ($p=0.017$), Patienten mit Komplikationen ($p=0.011$) und ältere Patienten ($p=0.008$). Das rezidivfreie Überleben lag im Median bei 10 Monaten und das metastasenfreie Überleben lag im Median bei 9 Monaten. In der univariaten Analyse zeigten Patienten mit Tumoren ≥ 10 cm und Patienten mit linksseitigen bzw. bilateralen Tumoren ein signifikant schlechteres Überleben ($p=0.019$ bzw. $p=0.029$). Von diesen beiden Faktoren blieb in der multivariaten Analyse nur die Tumorgöße signifikant ($p=0.04$).

Insgesamt lässt sich somit festhalten, dass beim NNR-Karzinom die frühe Diagnosestellung und operative Therapie noch kleiner Tumore signifikant das

Überleben verbessert. Ferner beeinflussen das Alter der Patienten, das Tumorstadium sowie die Komplikationsrate signifikant die Krankenhausverweildauer.

Nichtsdestotrotz ist diese Tumorentität aufgrund geringer Fallzahlen bislang noch unzureichend erforscht und es fehlen weiterhin groß angelegte Multizenterstudien um neue prognostische Faktoren zu identifizieren und zu validieren.

Abkürzungen

AWMF-Leitlinien	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaft e.V.
CT	Computer Tomographie
DKR	Deutsches Karzinom Register
DHEAS	Dehydroepiandrosteronsulfat
ENSAT	European Network for the Study of Adrenal Tumors
FIRM-Act-Studie	First International Randomized trial in locally advanced and Metastatic Adrenocortical Carcinoma Treatment
FDG-PET	18F-Fluordesoxyglucose Positronen-Emissions-Tomographie
Gy	Gray
MEN-I-Syndrom	Multiples-Endokrines-Neoplastisches- Syndrom Typ I
MRT	Magnetresonanztomographie
NKR	Deutsches Nebennieren- Karzinom- Register
NNR-Ca	Nebennierenrindenkarzinom
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
TNM-Klassifikation	T=TumorgroÙe, N=Lymphknotenbefall, M=Metastasen
UICC	Union Internationale Contre Cancer
WHO	World Health Organisation

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
1.1	Klinisches Bild.....	1
1.2	Diagnostik	2
1.2.1	Hormondiagnostik.....	2
1.2.2	Bildgebung.....	3
1.2.3	Biopsie.....	4
1.2.4	Histologie.....	5
1.2.5	Stagig	5
1.3	Therapie	6
1.3.1	Operative Therapie.....	6
1.3.2	Medikamentöse Therapie	8
1.3.3	Strahlentherapie	8
1.3.4	Therapieleitlinien	9
1.4	Prognose und Nachsorge	10
1.5	Ziel dieser Arbeit	11
2.	Patienten und Methode	12
3.	Ergebnisse	12
3.1.	Präoperative Daten.....	13
3.1.1	Basisdaten.....	13
3.1.2	Klinische Symptome	13
3.1.3	Endokrine Diagnostik.....	15
3.1.4	Präoperative Bildgebung	15
3.1.5	Präoperative Biopsie	18

3.1.6	Stadieneinteilung	18
3.2	Perioperative Daten	19
3.2.1	Eingriffsverteilung	19
3.2.2	Zugangswege	21
3.2.3	Operationsdauer	22
3.2.4	Komplikationen	22
3.2.5	Verweildauer	23
3.3	Postoperative Daten	25
3.3.1	Histologie	25
3.3.2	Adjuvante/palliative Therapie	27
3.3.3	Rezidive und Metastasen	27
3.3.4	Überleben.....	30
4.	Diskussion	32
5.	Schlussfolgerung	41
	Literaturverzeichnis	43
	Danksagung	
	Eidesstattliche Versicherung	

1. Einleitung

Das Nebennierenrindenzarzinom (NNR-Ca) ist mit einer Inzidenz von 1-2 / Mio. Einwohner eine seltene Erkrankung, die in jedem Lebensalter auftreten kann und 0,2% aller Krebstodesfälle ausmacht [1,2,3,4,5]. Einige Studien berichten von einer zweigipfeligen Altersverteilung mit einem ersten Gipfel im Kindesalter und einem zweiten, höheren Gipfel in der vierten und fünften Altersdekade, wobei andere lediglich eine Häufung im mittleren Lebensalter feststellen konnten. Frauen sind insgesamt ca. 1,5 x häufiger betroffen als Männer [1,4].

1.1 Klinisches Bild

60% der Patienten mit einem NNR-Ca stellen sich mit den klinischen Zeichen eines Hormonexzesses vor [3,6]. Hierbei stellt die cushingoide Symptomatik aufgrund des Steroidexzesses mit stammbetonter Adipositas, Muskelschwäche, Hautatrophie, Wirbelfrakturen, Hypertonie, Flash und Unruhe das häufigste Erscheinungsbild mit oder ohne Virilisierung dar [3,4,6,7]. Ein Androgenexzess kann bei Frauen dahingegen zur Virilisierung mit Glatzenbildung, Akne, Klitorishypertrophie und Vertiefung der Stimmlage führen [4,6,7]. Östrogenproduzierende Tumore bei Männern sind mit 5-10% sehr selten, aber zumeist pathognomonisch für ein Nebennierenrindenzarzinom [6,7], und führen zu Gynäkomastie, Hodenatrophie und Oligospermie [3,4]. Sehr selten kommt es beim Nebennierenrindenzarzinom zu einem primären Hyperaldosteronismus mit konsekutiver Hypokaliämie und schwerem Hypertonus [7,8]. Die massiv erhöhte Produktion von Steroidvorstufen beim Cushing-Syndrom stellt dahingegen häufiger die Ursache einer Hypokaliämie dar [4,7]. Hormoninaktive Tumore fallen meistens durch unspezifische abdominale Beschwerden, wie z.B. Völlegefühl, Flankenschmerzen oder Übelkeit und Erbrechen, auf. Unspezifische Symptome wie Fieber, Gewichtsverlust und Appetitverlust sind nicht typisch, im Gegenteil

zeigen sich Patienten mit fortgeschrittenem Tumorstadium häufig sogar relativ beschwerdefrei [3,4,6].

Aufgrund zunehmend veranlasster und verbesserter abdomineller Bildgebung wird heutzutage ein steigender Prozentsatz der Nebennierenrindenzinome zufällig entdeckt [9-11]. Während vor vielen Jahren die meisten Tumore erst im Stadium IV diagnostiziert wurden, bilden heute Patienten im Stadium II den höchsten Prozentsatz bei Diagnosestellung [6,12].

1.2 Diagnostik

1.2.1 Hormondiagnostik

Bei Verdacht auf das Vorliegen eines Nebennierenrindenzinoms sollte immer eine hormonelle Untersuchung durchgeführt werden. Diese ist auch bei klinisch endokrin inaktiven Tumoren sinnvoll, um eine evtl. subklinische hormonelle Aktivität aufzudecken und geeignete Tumormarker für die postoperative Überwachung zu finden [6]. Tabelle 1 zeigt die präoperative Diagnostik-Empfehlung der Nebennierenrindenzinom-Arbeitsgruppe des europäischen Netzwerks für die Untersuchung adrenaler Tumore (European Network for the Study of Adrenal Tumors, ENSAT, www.ensat.org). Östrogenproduktion bei Männern, hohe DHEAS-Werte oder die Sekretion von Steroidvorläufern können bereits einen Hinweis auf Malignität geben und somit die Therapieentscheidung wesentlich beeinflussen [4,6]. Außerdem kann durch die frühzeitige Diagnose eines Cushing-Syndroms eine eventuelle postoperative Addison-Krise verhindert werden, indem die entsprechende Hydrocortison-Substitutionstherapie eingeleitet wird [6].

Tabelle 1: Präoperative Hormondiagnostik bei Verdacht auf das Vorliegen eines NNR-Cas

Hormondiagnostik	Empfehlung
Glukokortikoide (mindestens 3 von 4 Tests)	Dexamethason-Hemmtest (1mg, 23:00) 24-h-Sammelurin auf Cortisol Basales Cortisol (Serum) Basales ACTH (Plasma)
Mineralkortikoide	Serumkalium Aldosteron / Renin-Quotient (nur bei Hypertonie und/oder Hypokaliaemie)
Sexualsteroid und - vorläufer	DHEAS (Serum) 17-Hydroxyprogesteron (Serum) Androstendion (Serum) Testosteron (Serum) Östradiol (bei Männern und postmenopausalen Frauen)
Ausschluss (mindestens 1 von 3 Tests)	24-h-Sammelurin auf Katecholamine 24-h-Sammelurin auf Metanephrine Meta- und Normetanephine im Plasma
Bildgebung	CT/MRT Thorax und Abdomen Knochenszintigraphie bei Verdacht auf ossäre Metastasen FDG-PET (optional)

1.2.2 Bildgebung

Durch bildgebende Verfahren wie Sonographie, Computertomographie (CT), Magnetresonanztomographie (MRT), und ¹⁸F-Fluordesoxyglucose Positronen-Emissions-Tomographie (FDG-PET) lassen sich Tumorgröße, Lokalisation des Tumors und seine Beziehung zu Nachbarorganen feststellen, zudem sind evtl. Lymphknoten- oder Fernmetastasen darstellbar. Bei der Sonographie weisen eine variable Echostruktur mit heterogener Verteilung von echoreichen und echoarmen Zonen als Hinweis auf Tumornekrosen, Einblutungen und Kalzifizierungen auf Malignität hin [4,6,]. Für die Differenzialdiagnose der adrenalen Raumforderung sind CT und MRT gleichermaßen effektiv [12,13,14]. Die meisten NNR-Cas zeigen eine irreguläre und inhomogene Binnenstruktur mit nekrotischen Arealen, unscharfen Begrenzungen, ein inhomogenes Kontrastmittelenhancement und in 30% der Fälle auch Kalzifikationen. Lokal invasives Wachstum oder Tumorausbreitung in die Vena cava, sowie Lymphknoten oder Fernmetastasen

(Lunge, Leber) sind keine Seltenheit bei fortgeschrittenem Tumorstadium. Adrenokortikale Läsionen mit einer Dichte von mehr als 10 Hounsfield Einheiten bei einer CT Untersuchung ohne Kontrastmittel oder mit einer weniger als 50%-igen Auswaschung des Kontrastmittels 15 Minuten nach Kontrastmittelgabe und mit einer Dichte von mehr als 35 Hounsfield Einheiten gelten als malignitätsverdächtig. Auf diese Weise gelingt eine Unterscheidung zwischen Adenom und maligner Raumforderung mit hoher Sensitivität und Spezifität [6,13-19]. Das Gadolinium-MRT mit dynamischer Chemical-shift Technik kann ebenfalls zur Differenzierung zwischen NNR-Cas und benignen Läsionen eingesetzt werden [20]. Die Unterscheidung basiert auf dem Lipidgehalt der Tumore, da fettreiche Adenome eine deutliche Änderung der Signalintensität zwischen der „in-phase“ und „out-off-phase“ Bildgebung zeigen, während fettarme Gewebe unverändert bleiben. Insgesamt zeigt das MRT eine 92-99%-ige Spezifität bei einer Sensitivität von 81-89% für die Unterscheidung von gutartigen und bösartigen Tumoren [13,20]. Das MRT zeigt sich durch die Darstellung des Tumors im Verhältnis zu angrenzenden Nachbarorganen auch als hilfreich für die OP-Planung fortgeschrittener Befunde. Das FDG-PET, insbesondere in Kombination mit dem CT, hat die Nebennierenzintigraphie weitestgehend in der Diagnostik von NNR-Cas abgelöst. Jedoch kann es auch bei einigen hormonaktiven Adenomen und Phäochromozytomen zur FDG-Aufnahme kommen. Die neuste Errungenschaft auf dem Gebiet der Bildgebung stellt das ¹¹C-Metomidat PET oder SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) da, das bisher nur experimentell eingesetzt wird. Metomidat bindet an die adrenale 11-beta-Hydroxylase und identifiziert somit Tumore adrenalen Ursprungs [21].

1.2.3 Biopsie

Die Punktion eines Nebennierentumors ist so gut wie nie notwendig, da eine histologische Diagnosestellung anhand des Biopsats nur selten möglich ist [22]. Hinzu kommt das hohe Risiko der Tumorzellverschleppung und die Gefahr einer lebensbedrohlichen hypertonen Krise bei evtl. vorliegendem Phäochromozytom [12,22,23]. Fassnacht et al. empfehlen eine Biopsie nur zur Diagnosesicherung

eines Karzinoms vor medikamentöser Therapie, wenn eine chirurgische Resektion nicht möglich ist [69].

1.2.4 Histologie

Die Unterscheidung zwischen Adenomen und Karzinomen der Nebenniere beruht vor allem auf morphologischen Kriterien. Der Weiss-Score ist am weitesten verbreitet und kombiniert je 3 Parameter der Tumorstruktur (Zytoplasma, diffuse Architektur, Nekrosen), der Zytologie (Atypie, atypische und zahlreiche Mitosefiguren,) und der Invasion (Venen, Sinusoide, Tumorkapsel) [3,4,24]. Zusätzliche Informationen bringt eine immunhistochemische Färbung mit dem Proliferationsmarker Ki67, der auch mit einer schlechteren klinischen Prognose assoziiert werden konnte [4,25-27,69]. Melan A, D11, Inhibin α und SF-1 können immunhistochemisch die Nebenniere als Ursprung eines Tumors nachweisen, wobei NNR-Cas typischerweise negativ für Chromogranin A, Cytokeratine und S100 sind [28-31]. Einige neuere Marker (LOH auf 17p13, IGF-II Überexpression, Cyclin E, mmp-2, N-Cadherin, Telomerase Aktivität) konnten einen malignen von einem benignen Nebennierentumor unterscheiden, sind aber aufgrund fehlender Zuverlässigkeit gegenüber dem Weiss-Score nicht klinisch im Einsatz [32,33].

1.2.5 Staging

2004 wurde von der Union Internationale Contre le Cancer (UICC) und der World Health Organization (WHO) erstmalig ein Staging-System zur Stadieneinordnung der Nebennierenkarzinome veröffentlicht, das im Wesentlichen auf der Macfarlane Klassifikation modifiziert durch Sullivan basiert [34,35,69]. Aufgrund der kürzlich festgestellten schlechten prognostischen Aussagekraft wurde von der ENSAT jedoch eine aufgearbeitete TNM- Klassifikation vorgeschlagen (Tab. 2).

Tabelle 2: Stadieneinteilung des NNR-Cas nach UICC 2004 und ENSAT 2008. T1: ≤5cm, T2: > 5cm, T3: jede Größe mit Infiltration des umgebenden Gewebes, T4: Tumordinvasion in anliegende Organe (ENSAT: auch venöser Tumorthrombus in der V.cava/Nierenvene), N0: keine regionären Lymphknotenmetastasen, N1: regionäre Lymphknotenmetastasen, M0: keine Fernmetastasen, M1: Fernmetastasen.

Stage	UICC/WHO 2004	ENSAT 2008
I	T1, N0, M0	T1, N0, M0
II	T2, N0, M0	T2, N0, M0
III	T1-2, N1, M0	T1-2, N1, M0
	T3, N0, M0	T3-4, N0-1, M0
IV	T1-4, N0-1, M1	T1-4, N0-1, M1
	T3, N1, M0	
	T4, N0-1, M0	

1.3 Therapie

1.3.1 Operative Therapie

Der einzige kurative Therapieansatz in der Behandlung maligner NNR-Tumore liegt in der kompletten chirurgischen Entfernung des Tumors und ggf. seiner Metastasen. In einzelnen sehr fortgeschrittenen Fällen kann sogar eine Tumormassenreduktion indiziert sein, um eventuelle Hormonexzesse besser kontrollieren zu können [2,3,6]. Obwohl mittlerweile auch die minimal-invasive Adrenaektomie des NNR-Cas zunehmend zum Einsatz kommt, bleibt die offene radikale Adrenaektomie über einen lateralen, posterioren oder transabdominellen Zugang Therapie der Wahl bei Malignitätsverdacht [4]. Der Zugangsweg wird durch Patienten- und Tumoreigenschaften und durch die Erfahrung des Operateurs bestimmt. Über den lateralen Zugang kann sowohl ein rein retroperitonealer, sogenannter „Ein-Höhlen-Eingriff“, wie auch ein erweiterter thorakoabdominaler „Zwei-Höhlen-Eingriff“ durchgeführt werden. Ersterer hat sich als Routineeingriff für Nieren- und Nebenniereneingriffe über einen Suprakostalschnitt im 9., 10. oder 11. Interkostalraum etabliert. Die Patienten

müssen hierfür in überstreckter Seitenlagerung positioniert werden, was bei kardiopulmonal geschwächten Personen zu Beatmungsproblemen führen kann. Rechtsseitig ist die anatomische Nähe zum Zwerchfell, zur Leber und zur V.cava zu beachten, linksseitig die Nähe zum Colon descendens und Peritoneum zu beachten. Die thorakoabdominale Inzision kommt bei größeren NNR-Cas zum Einsatz, um Zugang zur Abdominalhöhle und ggf. einen besseren Zugriff auf das Retroperitoneum zu haben. Hierzu wird der Patient in einer dorsal geneigten Halbseitenlagerung positioniert. Der transabdominelle (anteriore) Zugang ermöglicht die Exploration des gesamten Abdomens und Retroperitoneums und kommt somit bei fortgeschrittenen Tumorstadien, komplizierten oder beidseitigen Resektionen zum Einsatz. Der posteriore Zugangsweg kann ebenfalls für die Resektion von bilateralen Nebennierenbefunden gewählt werden. Dieser Eingriff wird in Bauchlagerung und strikt retroperitoneal durchgeführt. Bei geringerer Morbidität, jedoch auch eingeschränkter Übersicht, sollte diese Technik nur bei benignen NNR-Läsionen oder sehr kleinen Karzinomen zum Einsatz kommen.

Die minimal-invasive Chirurgie wird seit 1992 auch in der Nebennierenchirurgie eingesetzt. Jedoch sollte die Indikation bei Malignitätsverdacht äußerst streng gestellt werden, insbesondere bei fortgeschrittenen Tumorbefunden mit Invasionsverdacht [6]. Neben den üblichen chirurgischen Komplikationen kann es speziell nach der Resektion eines NNR-Tumors bei Cushing-Syndrom zu einem Postadrenalektomiesyndrom kommen. Hierbei kommt es typischerweise bei einer zu schnellen postoperativen Reduktion des Hydrocortisons zu einer Nebenniereninsuffizienz, die aufgrund einer Atrophie der kontralateralen Nebenniere nicht kompensiert werden kann [4]. Das NNR-Ca gehört zu den wenigen malignen Erkrankungen, bei denen die chirurgische Resektion von Primarius, Rezidiven und Metastasen immer Therapie der Wahl ist, da ein verbessertes Überleben nachgewiesen werden konnte [6]. Die Operationssterblichkeit liegt zwischen 4-10% und ist besonders von der Ausdehnung der Operationen abhängig [4,7]. Bei einer R0-Resektion liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei 60% im Stadium I, bei 58% im Stadium II, bei 24% im Stadium III und 0% im Stadium IV [3]. Lokalrezidive sind beim NNR-Ca häufig und bei Verletzung der Tumorkapsel regelrecht zu erwarten [4]. Rezidiv-Patienten

haben die besten Überlebenschancen, wenn der Zeitraum zwischen erster Operation und erstem Rezidiv möglichst lang ist [3,4,14,15,].

1.3.2 Medikamentöse Therapie

Als wichtigstes Medikament zur Behandlung des NNR-Cas gilt nach wie vor das Insektizid Mitotane (o,p'DDD). Obwohl der genaue Wirkungsmechanismus immer noch unbekannt ist, scheint der zytotoxische Effekt auf die adrenokortikalen Zellen zu einer Ansprechrate von ca. 25% zu führen [36] und wird standardisiert fast allen Patienten als adjuvante Therapie empfohlen [2,3,4,6,12]. Häufige Nebenwirkungen wie gastrointestinale Beschwerden und Störungen des zentralen Nervensystems sind jedoch dosislimitierend. Als Chemotherapeutika werden aktuell in einer großen internationalen Phase-III-Studie Etoposid, Doxorubicin und Cisplatin mit Mitotane (EDP/M) im Vergleich zu Streptozotozin mit Mitotane (Sz/M) getestet [37,38].

Monoklonale Antikörper und Tyrosinkinaseinhibitoren kommen auch in klinischen Studien zum NNR-Ca zum Einsatz und stellen möglicherweise eine neue und vielversprechende Therapieoption dar (www.clinicaltrials.com).

1.3.3 Strahlentherapie

Trotz multipler Berichte über die Strahlenresistenz des NNR-Cas zeigen einige Studien Ansprechraten von <42% [6]. Die Würzburger Gruppe konnte zeigen, dass eine adjuvante Radiotherapie des Tumorbetts das Lokalrezidivrisiko verringern kann [6,39]. Auch andere Studien ergaben einen positiven Effekt, so die Studie von Fassnacht et al von 2006 und andere [39,67]. Bei Knochen- oder Hirnmetastasen ist eine Bestrahlung mit 30-40 Gy hingegen Therapie der Wahl [6].

1.3.4 Therapieleitlinien

Fassnacht et al. [6] schlagen folgende Vorgehensweise in der Behandlung des NNR-Cas vor (Abb.1).

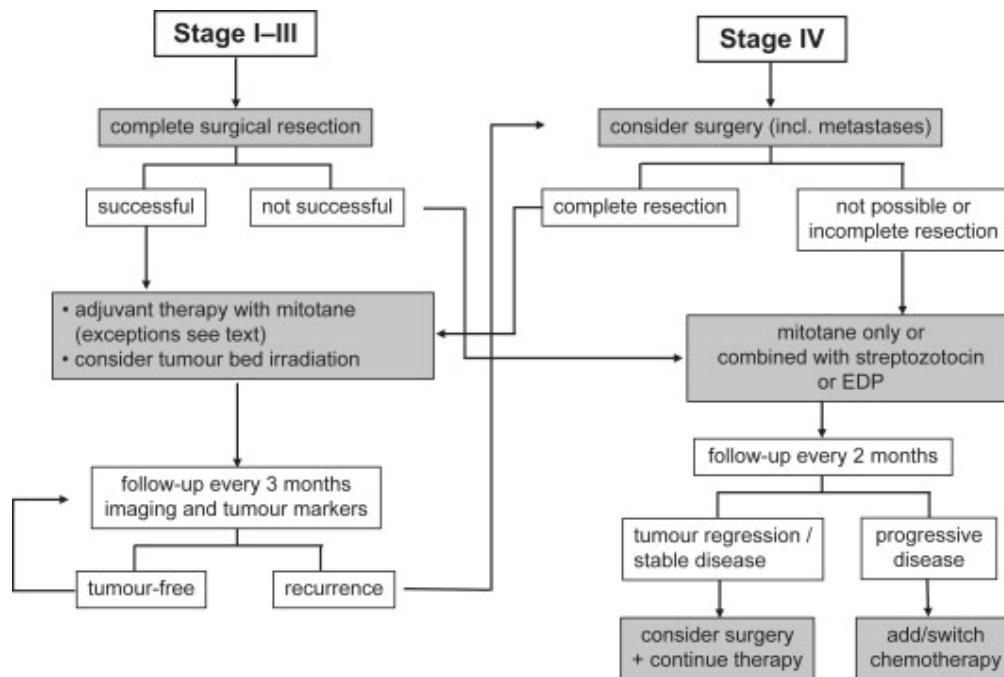


Abb. 1: Flussdiagramm zur Behandlung des NNR-Cas: schrittweises Vorgehen, je nach Befundlage bzw. nach Staging.

Im Stadium I-III sollte ein operativer Eingriff mit dem Bestreben einer Ro-Resektion erfolgen, da dieses die prognostisch günstigste Ausgangslage darstellt. Auch im Stadium IV sollte eine operative Entfernung des Tumors inklusive Metastasen erwogen werden. Nach Ro-Resektion wird eine anschließende adjuvante Therapie mit Mitotane empfohlen für alle Patienten mit einem erhöhten Rezidivrisiko (Tumoren >12 cm, hohe Mitoserate) und für alle Patienten im Stadium IV. Eine eventuelle Bestrahlung des Tumorbettes sollte ebenfalls erwogen werden bei großen Tumoren >8 cm und im Stadium III. Nachsorgeuntersuchungen sollten alle 3 Monate inklusive Bildgebung und Tumormarkern erfolgen, zumindest in den ersten 2 Jahren post OP, danach könnten die Abstände verlängert werden. Bei Auftreten eines Rezidivs oder von Metastasen ist erneutes operatives Vorgehen zu bevorzugen. Bei erneuter Ro-Resektion ist wiederum Chemotherapie mit Mitotane und eventuell Bestrahlung

des Tumorbettes mit anschließender Nachsorgeuntersuchung, wie bereits beschrieben, zu empfehlen. Bei inkompletter Tumorresektion, sowohl bei der Erst- wie bei den Folgeoperationen, Chemotherapie mit Mitotane oder in Kombination mit Streptozotocin oder EDP (= Etoposid, Doxorubicin, cis- Platin). In diesen Fällen Nachsorgeuntersuchung alle 2 Monate. Bei unveränderter Tumorgröße oder gar Regression des Tumors erneute Operation mit Fortführung der Chemotherapie in Erwägung ziehen. Bei Tumorprogredienz Änderung der bestehenden Chemotherapie und gegebenenfalls Einleitung einer Polychemotherapie [6].

1.4 Prognose und Nachsorge

Die Prognose von Nebennierenrindenzinomen ist nach wie vor ausgesprochen schlecht und überwiegend abhängig vom Tumorstadium [4,6,7]. Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt 84% für Stadium I, 63% für Stadium II, 51% für Stadium III und 15% für Stadium IV nach dem ENSAT System. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt insgesamt zwischen 16 und 44%, wobei die Daten des deutschen NNR-Ca Registers von Überlebensraten von 47% nach acht Jahren und 41% nach zehn Jahren berichten. Kriterien wie Tumorgröße (>12 cm), Mitoseraten, Tumornekrosen, hoher Ki67-Index sowie TP53 Mutation werden mit fortgeschrittenem Tumorstadium und schlechter Prognose assoziiert [6,40-42]. Im Rahmen der Nachsorge sollte in den ersten 2 Jahren nach Resektion eine vierteljährliche Bildgebung und Bestimmung der Tumormarker erfolgen, da frühzeitige Operationen von Lokalrezidiven oder Metastasen die Prognose verbessern können. Bei langfristig erhöhtem Rezidivrisiko sollten auch danach noch regelmäßige Kontrollen für mindestens 3 weitere Jahre durchgeführt werden [6].

1.5 Ziel dieser Arbeit

Das Nebennierenrindenzarzinom ist eine sehr seltene maligne Erkrankung, die aufgrund sehr geringer Fallzahlen und kleiner klinischer Studien in der Literatur bislang nur unzureichend aufgearbeitet wurde. Dies hat sich in den letzten Jahren deutlich verbessert und es wurden weltweite Register aufgestellt, um diese kleinen Patientenzahlen zusammenzuführen und zu vergleichen.

Ziel dieser Arbeit ist es, den Langzeitverlauf der Erkrankung von 38 Patienten, die an der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie des Universitätsklinikums Düsseldorf zwischen 1986 und 2008 in Behandlung waren, zu untersuchen und mit den bestehenden Daten der Literatur zu vergleichen. Klinische und histopathologische Daten der Patienten, chirurgische Therapieformen und postoperative Komplikationen sollten im Hinblick auf Überlebensdaten und Prognosekriterien retrospektiv analysiert werden.

2. Patienten und Methode

In dieser Studie wurden sämtliche Patienten mit einem Nebennierenrindenzarzinom erfasst, die im Zeitraum von 1986 bis 2008 in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie der Heinrich-Heine-Universität in Düsseldorf behandelt wurden (Studiennummer des Ethikvotums: 4550).

Diese Arbeit stellt eine retrospektive Studie dar, in der die Krankheitsverläufe von 38 Patienten mit Nebennierenrindenzarzinom dokumentiert und ausgewertet wurden. Alle relevanten Daten der Patienten ab dem Zeitpunkt der Diagnosestellung bis zur letzten Nachsorgeuntersuchung (1986-2008) wurden anhand der Krankenunterlagen der chirurgischen Abteilung der Universitätsklinik Düsseldorf erhoben. Dabei wurden folgende Punkte erfasst:

Stammdaten des Patienten und Familienanamnese, Vorerkrankungen, aktuelle Symptomatik und Anamnesedauer, Anzahl der stationären Aufenthalte, präoperative Diagnostik und Behandlung, Operationsübersicht mit intra- und postoperativen Verlauf (darunter Operationszugang, -dauer, -ausdehnung, intra- und postoperative Komplikationen und die stationäre Verweildauer), Histologie, Nachbehandlung, Nachsorge, Datum und Therapie von Rezidiven oder Metastasen, Re-Operationen, Todesdatum und Todesursache.

Bei unvollständiger Datenlage erfolgte eine schriftliche Nachfrage beim Standesamt über den Verbleib des Patienten, um ggf. das Sterbedatum zu ermitteln.

Alle Daten wurden im Excel-Programm erfasst und verschlüsselt. Für die statistische Auswertung wurde die SPSS-Software verwendet. Hierbei wurden die Daten mit dem Student T-Test, dem Fisher Exact Test, Überlebenskurven nach Kaplan-Meier und dem Logrank-Test analysiert.

3. Ergebnisse

3.1 Präoperative Daten

3.1.1 Basisdaten

Tabelle 3 zeigt die Basisdaten der retrospektiv erfassten 38 Patienten. 18 davon (47.4%) waren weiblich, 20 (52.6%) männlich. Das Alter lag im Median bei Diagnosestellung bei 45.5 Jahren. Bei den weiblichen Patienten lag das Alter bei 42 und bei den männlichen Patienten bei 55.5 Jahren. Dieser Altersunterschied erwies sich jedoch als nicht signifikant im T-Test.

Tabelle 3: Basisdaten der erfassten Patienten, unterteilt nach Alter und Geschlecht, absolute und relative Angaben:

Basisdaten	Anzahl der Patienten
Patienten insgesamt	38
Weiblich	18 (47.4%)
Männlich	20 (52.6%)
Alter im Median bei Diagnose	45.5 ± 17.4 (5-75)
Alter im Median bei Diagnose (weibl.)	42 ± 19 (5-75)
Alter im Median bei Diagnose (männl.)	55.5 ± 15.8 (14-69)

3.1.2 Klinische Symptome

Abbildung 2 zeigt die klinischen Symptome, die zur Diagnose des Nebennierentumors geführt haben. Neun Patienten führten abdominelle Schmerzen zum Arzt, 8 Patienten zeigten eine endokrine Symptomatik bei hormonproduzierenden Tumoren und 2 Patienten beklagten Gewichtsverlust als einziges Symptom. 2 weitere Patienten berichteten von Gewichtsverlust kombiniert mit abdominellen Schmerzen, 1 Patient zeigte unklares Fieber ohne weitere klinische Symptome und 1 Patient zeigte die klassischen Symptome der B-Symptomatik (Gewichtsverlust, Fieber und Nachtschweiß). Ein Patient zeigte

Nachtschweiß als einziges Symptom und bei 3 Patienten waren die Symptome präoperativ nicht bekannt. In 4 Fällen waren es jedoch völlig unspezifische Symptome, die zum Arztbesuch führten und in 7 Fällen wurde der Nebennierentumor als Inzidentalom entdeckt.

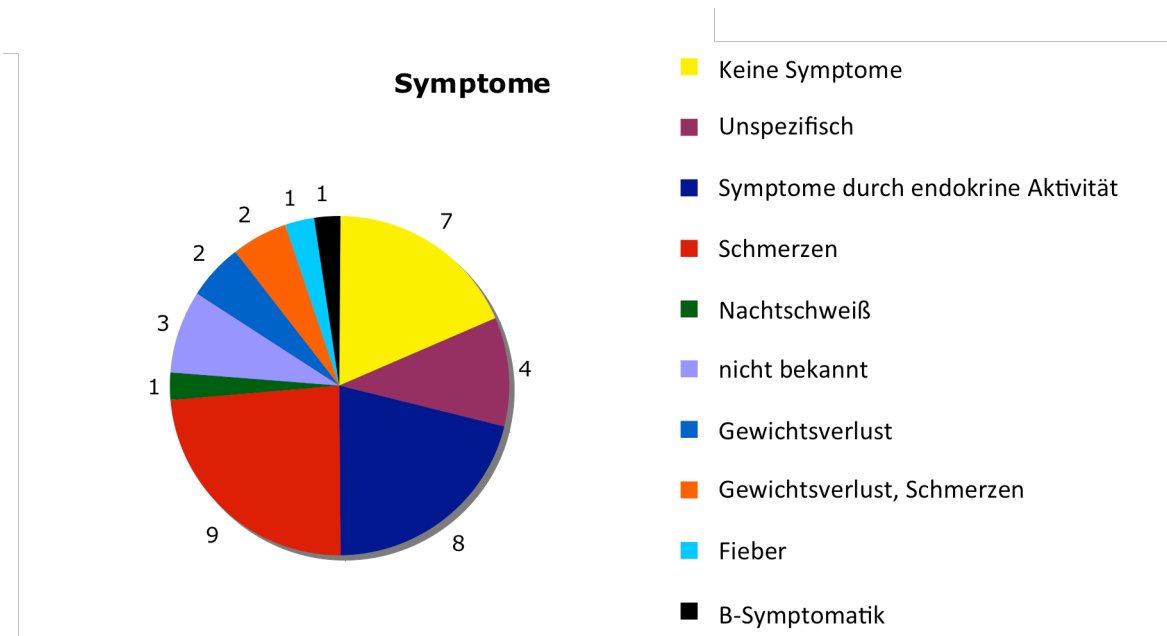


Abb. 2: Klinische Symptome bei Diagnosestellung: Darstellung der von den insgesamt 38 Patienten angegebenen Symptome, Angaben in absoluten Anzahlen.

Bezüglich der Familienanamnese ergab sich folgendes: 4 (10.5%) der Patienten berichteten von einer Karzinomanamnese in der direkten Familie. In einem Fall war die Mutter an Zervixkarzinom, in einem anderen Fall an Larynxkarzinom erkrankt. Ein weiterer Patient berichtete von einer Bronchialkarzinom-Erkrankung seitens des Vaters und einer Kolonkarzinom-Erkrankung seitens der Mutter. Bruder und Schwester des vierten Patienten waren an Kolon bzw. Kolon- und Endometriumkarzinom erkrankt. 2 Patienten entwickelten das NNR-Ca im Rahmen eines MEN-I Syndroms.

3.1.3 Endokrine Diagnostik

Bei 18 (47.4%) Patienten fand sich ein hormonproduzierender Tumor, 12 (31.6%) der Patienten wurden mit endokrin inaktiven Tumoren vorstellig und bei 8 (21.1%) Patienten war der Hormonstatus bei Diagnose unbekannt. Tabelle 4 zeigt eine Aufschlüsselung der endokrinen Symptome bei Erstdiagnose: 2 Patienten zeigten Symptome eines Mineral Kortikoidexzesses und 1 Patient Symptome eines Glukokortikoidexzesses. Bei den 3 reinen Sexualsteroidexzessen handelte es sich in 2 Fällen um einen rein östrogenproduzierenden Tumor. Sieben Patienten wurden mit Zeichen eines Glukokortikoid- und Sexualsteroidexzesses, 1 Patient mit Zeichen eines Mineral- und Sexualsteroidexzesses und 1 Patient wurde mit einem cushingoidem Erscheinungsbild vorstellig. Zwei Patienten präsentierten sich mit einem katecholaminproduzierendem Tumor.

Tabelle 4: Aufschlüsselung der endokrinen Aktivität der Nebennierenrindentumore bei Diagnosestellung, absolute Anzahl der Patienten:

	Anzahl
Mineralkortikoidexzess	2
Glukokortikoidexzess	1
Sexualsteroidexzess	3
Glukoortikoid- und Sexualsteroidexzess	7
Mineralkortikoid-und Sexualsteroidexzess	1
Cushingoides Erscheinungsbild (genaues Hormonlabor nicht bekannt)	1
Katecholamimnexzess	2

3.1.4 Präoperative Bildgebung

Als präoperative Bildgebung kamen CT, Sonographie, MRT und Nebennieren-Szintigraphie zum Einsatz. Wie Tabelle 5 zeigt, wurde bei der Erstdiagnose in der Mehrzahl der Fälle die Kombination aus Sonographie und CT eingesetzt (19x). 7 Patienten erhielten eine Dreifachkombination aus CT, Sonographie und MRT, 6

Patienten aus CT, Sonographie und Szintigraphie. Ein Patient erhielt alle vier Bildgebungen präoperativ und ein Patient lediglich ein CT.

Tabelle 5: Verteilung der präoperativen Bildgebung bei der Erstdiagnose und im weiteren Verlauf im Rahmen der Nachsorge bzw. zur Abklärung eines Rezidiv- bzw. Metastasenverdachts, absolute Anzahl:

Bildgebung	Anzahl (Diagnosestellung)	Anzahl (Rezidiv/Metastase)
CT	1	7
Sonographie, CT	19	3
Sonographie, CT, MRT	7	2
Sonographie, CT, Szintigraphie	6	4
Sonographie, CT, Szintigraphie, Nicht bekannt	1 4	0 10

Im weiteren Verlauf der Erkrankung erhielten 7 Patienten im Rahmen der Nachsorge oder zur Abklärung eines Rezidiv- bzw. Metastasenverdachts ein CT, 3 Patienten ein CT und eine Sonographie, 2 Patienten die Dreifachkombination CT, Sonographie und MRT, 4 Patienten erhielten ein CT, eine Sonographie und eine Szintigraphie und kein Patient erhielt alle vier Untersuchungen.

Insgesamt lag die Tumorgröße im Median in der Bildgebung bei Erstdiagnose bei 8 ± 3.7 cm. Abbildung 3 zeigt, dass die Tumorgröße links im Median bei 9 ± 4 cm, rechts bei 7.5 ± 3.15 cm lag.

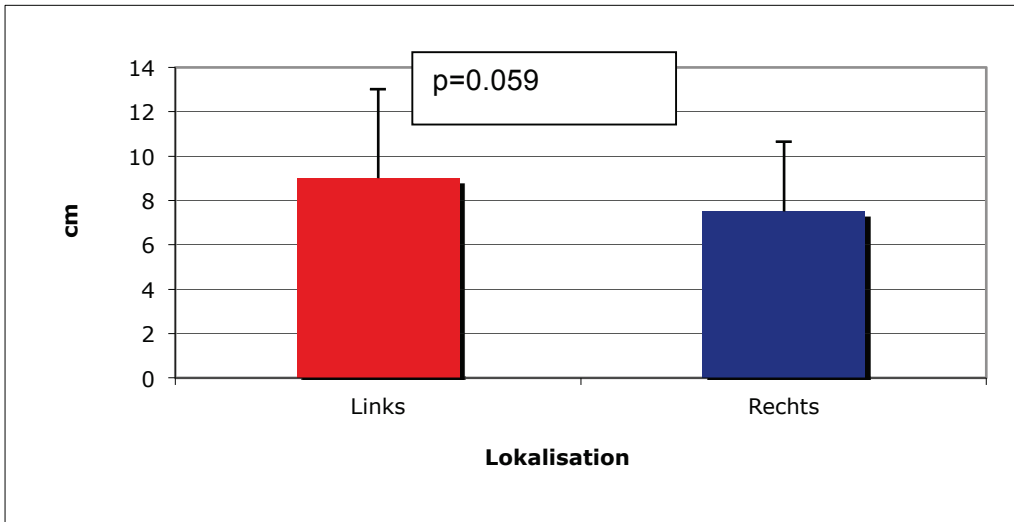


Abb. 3: Tumorgröße im Median bei der Erstdiagnose in der präoperativen Bildgebung. Größenangabe in cm. Der Tumor der linken Nebenniere zeigte sich im Durchschnitt etwas größer.

Die Tumorgröße im Median (Abb. 4) war bei den weiblichen Patienten mit 7.25 ± 3.1 cm signifikant geringer als bei den männlichen Patienten mit 8.8 ± 3.9 cm ($p=0.047$, T-Test).

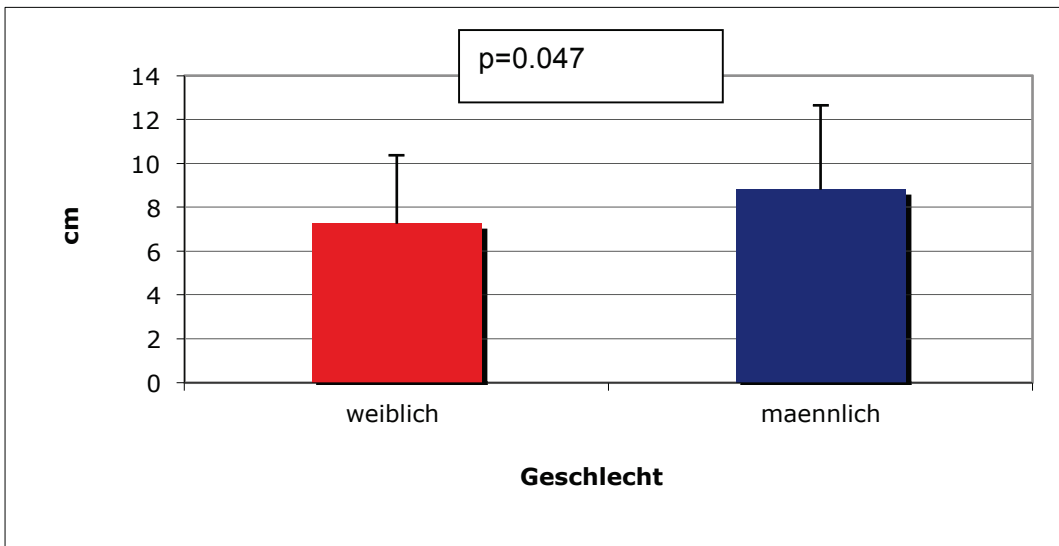


Abb. 4: Durchschnittliche Tumorgröße in der präoperativen Bildgebung bei der Erstdiagnose, unterschieden nach Geschlecht; der Tumor beim weiblichen Geschlecht zeigte sich signifikant kleiner als beim männlichen Geschlecht.

3.1.5 Präoperative Biopsie

Acht von 38 (21.1%) Patienten erhielten präoperativ eine Tumorbiopsie. Bei 5 (13.16%) Patienten erfolgte die Probeentnahme im Rahmen der Primärdiagnostik, bei 3 (7.9%) Patienten im Rahmen eines Rezidiv- bzw. Metastasenverdachts. Im Rahmen der Primärdiagnostik ergab sich in 2 Fällen kein eindeutiger Befund, in einem Fall wurde die Biopsie als benigne Zellveränderung gewertet und in 2 Fällen zeigten sich maligne Zellveränderungen ohne sicheren Hinweis auf ein Nebennierenkarzinom. Die drei Biopsate bei Rezidiv-/Metastasenverdacht zeigten alle die malignen Veränderungen des bekannten Primärtumors.

3.1.6 Stadieneinteilung

Abbildung 5 beschreibt die Stadieneinteilung bei Diagnosestellung: 2 Patienten wurden als Stadium I eingestuft und 18 Patienten als Stadium II (UIICC/WHO und ENSAT). Nach der UIICC/WHO- Klassifizierung waren 7 Patienten bei Diagnosestellung in Stadium III und 9 in Stadium IV, während nach der ENSAT- Klassifizierung 10 im Stadium III und 6 im Stadium IV waren.

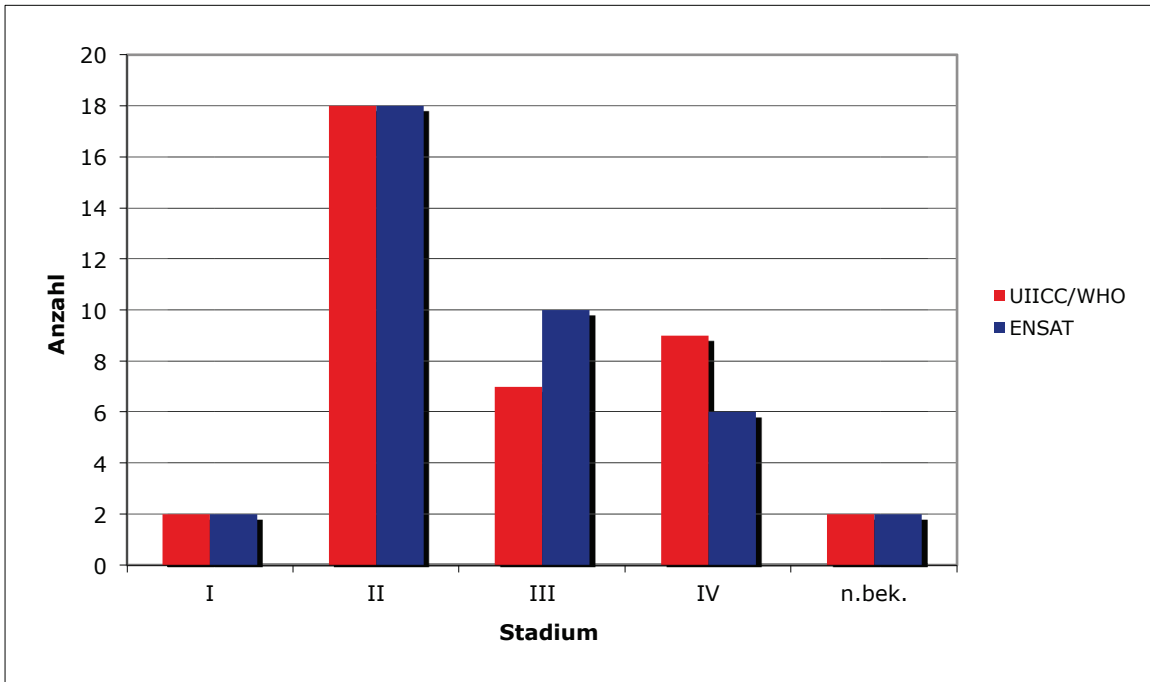


Abb. 5: Stadienverteilung bei Diagnosestellung. Die y-Achse repräsentiert das Stadium bei Diagnosestellung, gleichzeitig wird unterschieden nach der UICC/WHO- Klassifikation (rot) und nach der ENSAT-Klassifikation (blau). Eine differente Einteilung zeigt sich hierbei insbesondere in den Stadien III und IV. Die x-Achse repräsentiert die absolute Anzahl an Patienten.

3.2 Perioperative Daten

3.2.1 Eingriffsverteilung

An den 38 Patienten wurden insgesamt 64 Operationen durchgeführt. Neben 38 Primäreingriffen erfolgten 26 Folgeeingriffe, die aufgrund eines Lokalrezidiv- und/oder Metastasenverdachts erfolgten (Tab. 6).

Tabelle 6: Eingriffsverteilung, Übersicht über die Gesamtanzahl der Operationen und ihre Verteilung, absolute Anzahl:

	Patientenanzahl
Eingriffe	64
Primäreingriffe	38
Folgeeingriffe	26

Tabelle 7 zeigt eine genauere Aufschlüsselung der Primäreingriffe. In 17 Fällen wurde eine Adrenalektomie, in 10 Fällen eine Adrenalektomie mit Lymphadenektomie und in 6 Fällen eine Adrenalektomie mit simultaner Metastasenresektion durchgeführt. 3 Patienten erhielten eine Adrenalektomie, Lymphadenektomie und Metastasenresektion und bei 2 Patienten konnte lediglich eine Probelaparotomie mit Tumorbiopsie erfolgen. Insgesamt erfolgten 22 rechtsseitige und 13 linksseitige Adrenalektomien sowie eine rechts subtotale mit links totaler Adrenalektomie.

Tabelle 7: Aufschlüsselung der Primäreingriffe, Angaben in absoluten Anzahlen.

	Anzahl
Adrenalektomie	17
Adrenalektomie und Lymphadenektomie	10
Adrenalektomie und Metastasenresektion	6
Adrenalektomie, Metastasenresek. und LA	3
Probelaparotomie und Tumorbiopsie	2
Adrenalektomie rechts total	22
Adrenalektomie links total	13
Adrenalektomie rechts subtotal und links	1

Als Folgeeingriffe erfolgten 5 reine Rezidiv- und 5 reine Metastaseneingriffe sowie 9 kombinierte Rezidiv- und Metastaseneingriffe (Tab. 8). Ein Patient erhielt eine Metastasenresektion mit Lymphadenektomie, 4 Patienten erhielten kombinierte Rezidiv- und Metastaseneingriffe mit Lymphadenektomie und bei 2 Patienten erfolgte eine Probelaparotomie mit Tumorbiopsie.

Tabelle 8: Aufschlüsselung der Folgeeingriffe nach aktueller Befundlage, Angaben in absoluten Anzahlen:

	Anzahl
Rezidiveingriffe	5
Metastaseneingriffe	5
Rezidiv- und Metastaseneingriffe	9
Metastaseneingriffe und LA	1
Rezidiv-, Metastaseneingriffe und LA	4
Probelaparotomie und Tumorbiopsie	2

3.2.2 Zugangswege

Tabelle 9 zeigt die Verteilung der Zugangswege insgesamt (51 anteriore Laparotomien, 5 laterale (retroperitoneale) Zugänge, 3 posteriore Zugänge und 1 Thorakotomie).

Tabelle 9: Verteilung der Zugangswege, unterteilt nach Erst-, Folge- und Gesamtanzahl der Eingriffe, Angaben in absoluten Anzahlen:

	Ersteingriff	Folgeingriff	Gesamt
Anteriore Laparotomie	30	21	51
Lateraler Zugang	3	2	5
Posteriorer Zugang	3	0	3
Thorakotomie	0	1	1
nicht bekannt	2	2	4
gesamt	38	26	64

Im Rahmen des Ersteingriffs wurde in 30 Fällen eine anteriore Laparotomie, in 3 Fällen ein lateraler Zugangsweg und in 3 Fällen ein posteriorer Zugangsweg gewählt. Einundzwanzig Patienten erhielten eine anteriore Laparotomie als Folgeingriff, 2 einen lateralen Zugang und 1 Patient eine Thorakotomie. Bei den

Ersteingriffen, die über einen dorsalen Zugang operiert wurden, handelte es sich um Tumore, die in der präoperativen Bildgebung als 3.0, 4.3 und 5.7 cm groß eingeschätzt wurden, wobei 2 der lateral resezierten Tumore dort als 8.0 und 12.5 cm vermutet wurden.

3.2.3 Operationsdauer

Die Operationsdauer aller Eingriffe lag im Median bei 180 ± 95.11 min (65-460 min). Die Dauer des Ersteingriffs war mit 138 ± 79.83 min (65-412 min) signifikant kürzer als die mediane Operationsdauer des Folgeeingriffs (222.5 ± 101.96 min (110-460 min), $p=0.021$, T-Test) (Abb. 6).

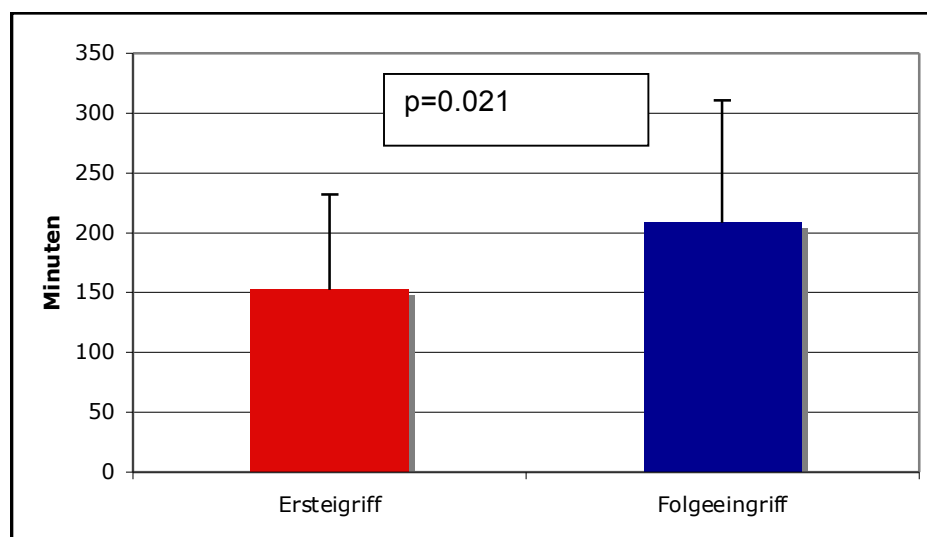


Abb. 6: Operationsdauer im Median. Zeitangabe in Minuten auf der x-Achse. Auf der y-Achse sind in rot die insgesamt 38 Primäreingriffe dargestellt und in blau die 26 Folgeeingriffe. Die Dauer des Ersteingriffs war signifikant kürzer als die des Folgeeingriffs.

3.2.4 Komplikationen

Insgesamt kam es zu einer (1.56%) intraoperativen und 14 (21.88%) postoperativen Komplikationen. Bei der intraoperativen Komplikation handelte es sich um rezidivierendes Vorhofflimmern, die postoperativen Komplikationen

konnten in 2 (3.13%) allgemeine und 12 (18.75%) chirurgische Komplikationen aufgegliedert werden. Bei den allgemeinen Komplikationen handelte es sich um simple hypertensive postoperative Entgleisungen, die medikamentös therapiert werden konnten. Bei den chirurgischen postoperativen Komplikationen traten 7 (18.42%) nach dem Ersteingriff und 5 (19.23%) nach dem Folgeeingriff auf. Bei den Komplikationen nach Ersteingriff handelte es sich um je eine Lymph- und Chylusfistel, 3 sekundäre Wundheilungsstörungen, 1 revisionsbedürftigen Enterothorax mit respiratorischer Dekompensation und einem subphrenischen Abszess, der interventionell drainiert werden konnte. Bei den Komplikationen nach Folgeeingriffen handelte es sich in einem Fall um eine Dickdarmanastomoseninsuffizienz nach multiviszeraler Resektion, 1 subphrenischer Abszess und 3 Nachblutungen ebenfalls nach multiviszeralen Resektionen. In einem Fall (5. Reoperation) konnte die Nachblutung aufgrund der schlechten Gesamtsituation zunächst nur durch Packing therapiert werden und die Patientin verstarb auf der Intensivstation.

3.2.5 Verweildauer

Bezüglich der Verweildauer fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Erst- und Folgeeingriff. Insgesamt lag die Verweildauer im Median bei 17.5 ± 9.1 d (8-45 d), 16 ± 8.1 d (8-45 d) nach dem Ersteingriff und 19 ± 10.5 d (9-44 d) nach dem Folgeeingriff. Die postoperative Verweildauer lag im Median bei 12.5 ± 7 d (5-34 d), 12 ± 6.1 d (5-34 d) nach dem Ersteingriff und 13 ± 7.95 d (5-32 d) nach Folgeeingriffen (Tabelle 10).

Tabelle 10: Krankenhausverweildauer insgesamt bzw. postoperativ, unterschieden wird zudem nach dem Erst- und dem Folgeeingriff. Angaben in Tagen.

	Gesamt	Ersteingriff	Folgeeingriff
Verweildauer Gesamt	17.5 ± 9.1(8-45)	16 ± 8.1 (8-45)	19 ± 10.5 (9-44)
Verweildauer postoperativ	12.5 ± 7 (5-34)	12 ± 6.1 (5-34)	13 ± 7.95 (5-32)

Im Chi-Quadrat-Test zeigte sich allerdings, dass die Patienten in Stadium I/II und Patienten ohne intra- und postoperative Komplikationen eine signifikant kürzere Verweildauer im Krankenhaus haben als Patienten in Stadium III/IV und Patienten mit Komplikationen ($p=0.017$ bzw. $p=0.011$) (Tabelle 11,12).

Tabelle 11: Chi-Square-Test: Stadium nach UIICC/WHO in Bezug auf Verweildauer im Krankenhaus. 63.2% aller Patienten im Stadium I und II blieben weniger als 16 Tage stationär und nur 36.8% von ihnen länger als 16 Tage, wohingegen nur 18.2% der Patienten im Stadium III und IV weniger als 16 Tage stationär blieben, aber 81.8% länger als 16 Tage.

	Stadium I/II (UIICC/WHO)	Stadium III/IV (UIICC/WHO)
Verweildauer <16	12/19 (63.2%)	2/11 (18.2%)
Verweildauer ≥16	7/19 (36.8%)	9/11 (81.8%)

Tabelle 12: Chi-Square-Test: Komplikationsstatus in Bezug auf Verweildauer im Krankenhaus. 61.9% der Patienten ohne Komplikationen blieben weniger als 16 Tage stationär und nur 38.1% länger als 16 Tage, wohingegen von den Patienten mit Komplikationen nur 11.1% kürzer als 16 Tage stationär blieben und 88.9% länger.

	Keine Komplikationen	Komplikationen
Verweildauer <16	13/21 (61.9%)	1/9 (11.1%)
Verweildauer ≥16	8/21 (38.1%)	8/9 (88.9%)

Patienten ≥ 46 Jahre zeigten eine signifikant längere Verweildauer als Patienten < 46 Jahre bei Diagnosestellung (p=0.008) (Tabelle 13).

Tabelle 13: Chi-Square-Test: Alter bei Erstdiagnose in Bezug auf Verweildauer im Krankenhaus. 71.4% der Patienten, die jünger waren als 46 Jahre blieben weniger als 16 Tage stationär und nur 28.6% von ihnen länger, wohingegen nur 23.5% der Patienten über 46 Jahre kürzer als 16 Tage stationär blieben und 76.5% länger.

	Alter < 46 Jahre	Alter ≥ 46 Jahre
Verweildauer <16	10/14 (71.4%)	4/17 (23.5%)
Verweildauer ≥16	4/14 (28.6%)	13/17 (76.5%)

3.3 Postoperative Daten

3.3.1 Histologie

Histologisch zeigten sich nach dem Ersteingriff 34 Nebennierenrindenzinome (33 unilaterale, 1 bilaterales NNR-Ca), 3 Nebennierenrindentumore unklarer Dignität und 1 Phäochromozytom. Bei den 3 Tumoren unklarer Dignität und dem Phäochromozytom konnte die Diagnose Nebennierenrindenzinom erst durch die histologische Sicherung des Lokalrezidivs festgestellt werden und wurde entsprechend korrigiert. 13 Folgeeingriffe (12x unilateral, 1x bilateral) konnten histologisch Lokalrezidive des Nebennierenrindenzinoms sichern, 5 zeigten Nebennierenrindenzinommetastasen (1 Lunge-, 1 Netz-, 3 Lebermetastasen)

und 6 bestätigten Lokalrezidive und Metastasen (2 Leber-, 1 Pankreas, 1 Lymphknoten- und 2 Lungenmetastasen). 2 Rezidiv- bzw. Metastasenresektionen zeigten in der Histologie Nebennierenrindenadenome und somit keinen Anhalt für Malignität. Immunhistochemische Färbungen wurden nicht routinemäßig angewandt, so dass eine genaue Aussage diesbezüglich nicht möglich ist. Chromogranin A zeigte in 6/7 Fällen einen negativen Befund, wobei die Zytokeratin Färbung in 7 Fällen negativ, aber in 5 Fällen positiv ausfiel. Der Marker S-100 wurde nicht gefärbt. Im Einzelfall kamen die Marker D11 und Inhibin-Alpha zum Einsatz, um das Ursprungsgewebe als Nebenniere zu identifizieren.

Die Tumorgöße des histologischen Präparats nach Ersteingriff lag im Median bei 9 ± 5.37 cm (1.5-30 cm), 10 ± 6.88 cm (4.8-30 cm) für linksseitige und 8.5 ± 3.93 cm (3.5-17 cm) für rechtsseitige Tumore (Tab. 14). Dieser Unterschied zeigte keine statistische Signifikanz im T-Test.

Frauen zeigten mit 8.75 ± 4.06 cm (3.5-17 cm) großen Tumoren keinen deutlichen Größenunterschied zu männlichen Patienten (9 ± 6.2 cm (1.5-30 cm)).

Tabelle 14: Mediane Tumorgöße im histologischen Präparat des Ersteingriffs. Größenangaben in cm. Unterschieden wurde nach der allgemeinen Tumorgöße im Median, nach der Tumorgöße bezogen auf das Geschlecht und nach der Lokalisation (rechte bzw. linke Nebenniere). Statistisch gesehen zeigten sich diesbezüglich keine Unterschiede.

	Tumorgöße
Gesamt	9 ± 5.37 cm (1.5-30 cm)
Links	10 ± 6.88 cm (4.8-30 cm)
Rechts	8.5 ± 3.93 cm (3.5-17 cm)
Frauen	8.75 ± 4.06 cm (3.5-17 cm)
Männer	9 ± 6.2 cm (1.5-30 cm)

Bei den Folgeeingriffen erfolgte nur in 3 Fällen eine genaue Größenangabe im histologischen Befund, so dass auf eine detaillierte Auswertung hier verzichtet wird.

3.3.2 Adjuvante/palliative Therapie

Von unseren 38 Patienten erhielten 17 Patienten eine Zusatztherapie. Zwölf dieser Patienten erhielten eine Chemotherapie, sechs davon eine adjuvante und sechs eine palliative, wobei zwei dieser Patienten zudem eine Radiotherapie erhielten. Bei den Chemotherapien handelte es sich sechs Mal um eine adjuvante Therapie mit Lysodren, drei Mal um eine palliative Chemotherapie mit Lysodren, eine palliative Therapie mit Adriamycin, Cisplatin und Endoxan, eine palliative Chemotherapie mit Carboplatin und eine mit Cisplatin. Insgesamt sieben Mal wurde eine palliative Radiotherapie durchgeführt, wobei zwei dieser Patienten, s.o., zusätzlich eine Chemotherapie erhalten haben. Mit den adjuvanten Chemotherapien wurde ca. einen Monat nach Operation begonnen, zwei Mal auch erst nach der zweiten R0-Operation. Die palliativen Therapien erfolgten bei Patienten, bei denen keine R0-Resektion mehr möglich war. Da es sich nur um eine kleine Gesamtzahl von Patienten mit Zusatztherapien handelt, die in ganz unterschiedlichen Stadien und zu ganz unterschiedlichen Zeitpunkten ihres Krankheitsverlaufs diese Therapien erhalten haben, war es leider nicht möglich Vergleiche anzustellen, um allgemeingültige Aussagen machen zu können.

3.3.3 Rezidive und Metastasen

Im weiteren Verlauf kam es bei 16 Patienten zur Resektion von Lokalrezidiven. Ein Patient entwickelte im Verlauf 2 weitere Rezidive, zwei Patienten 1 weiteres Rezidiv.

Das Rezidivfreie Überleben lag im Median bei 10 Monaten (n=16, 95% Confidence Interval: 4.12-15.88) (Abb. 7).

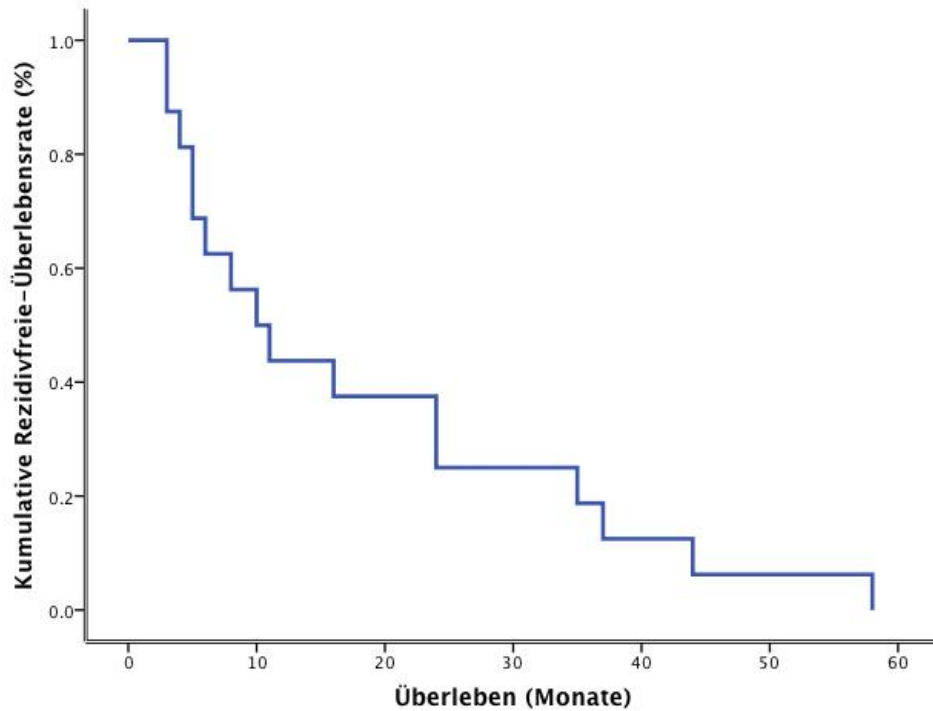


Abb. 7: Rezidivfreies Überleben. Die Zeitangaben erfolgen in Monaten auf der y-Achse, die Wahrscheinlichkeit ein Rezidiv zu erleiden wird in % angegeben auf der x-Achse. So zeigten zum Beispiel nach 10 Monaten fast 50% der Patienten ein Rezidiv.

In 20 Fällen wurden Nebennierenrindencarzinommetastasen chirurgisch reseziert. Tabelle 15 zeigt, dass es sich um 9 Leber- und 5 Lungenmetastaseneingriffe handelte. Ein Patient erhielt eine Resektion eines Tumorthrombus aus der V. cava inferior, bei einem Patienten wurde eine kontralaterale Nebennierenmetastase reseziert und bei einem Patienten erfolgte eine Pankreasmetastasenresektion. Zwei Patienten wurden aufgrund einer subhepatischen Lymphknoten-Metastase operiert und 2 Patienten wurden im Verlauf 2 Mal aufgrund von Metastasen operiert.

Tabelle 15: Lokalisation der Metastasen, Angabe in relativen Anzahlen, insgesamt wurden in 20 Fällen Metastasen reseziert.

Lokalisation	Anzahl
Leber	9
Lunge	5
Tumorthrombus V. cava	1
Nebenniere kontralateral	1
Pankreas	1
Subhepatisch	2
Nicht bekannt	1

Das Metastasenfreie Überleben lag im Median bei 9 Monaten (n=17, 95% Confidence Interval: 0.933-17.067) (Abb. 8).

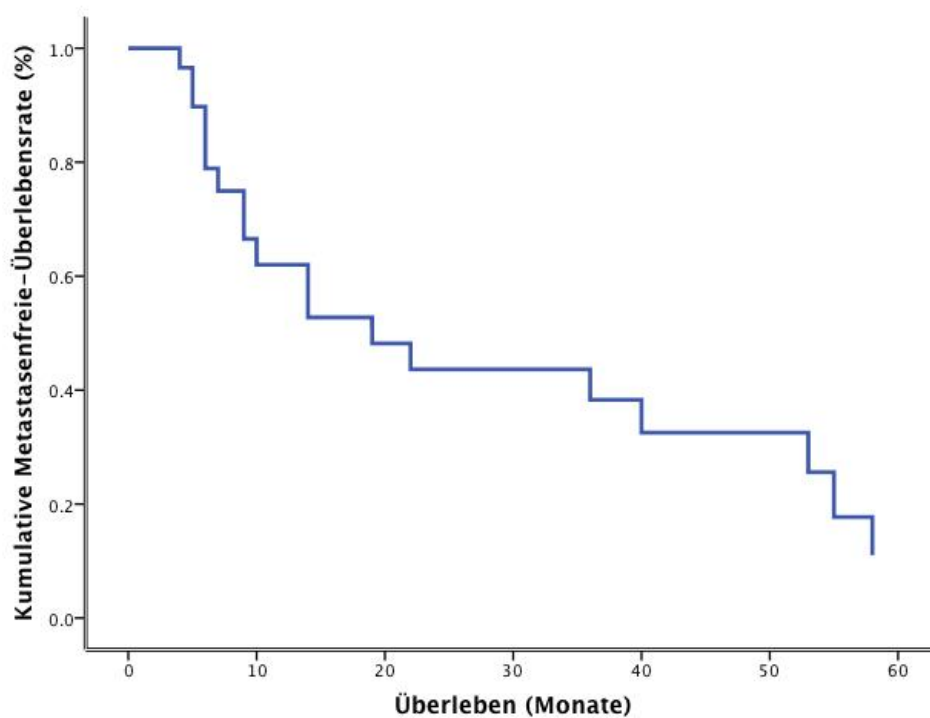


Abb. 8: Metastasenfreies Überleben. Zeitangaben erfolgen in Monaten auf der y-Achse, die Wahrscheinlichkeit bis zum Auftreten der ersten Metastase wird in % angegeben auf der x-Achse. So bekamen zum Beispiel nach 20 Monaten fast 50% der Patienten eine Metastase.

3.3.4 Überleben

Das kumulative Überleben aller Patienten ab Diagnosestellung lag im Median bei 19 Monaten ($n=30$, 95% Confidence Interval: 3.177-34.823)(Abb. 9). Als Ereignis wurde der Todesfall gewertet, bei lebenden Patienten lag der letzte Nachsorgetermin als letztes bekanntes Lebensdatum vor.

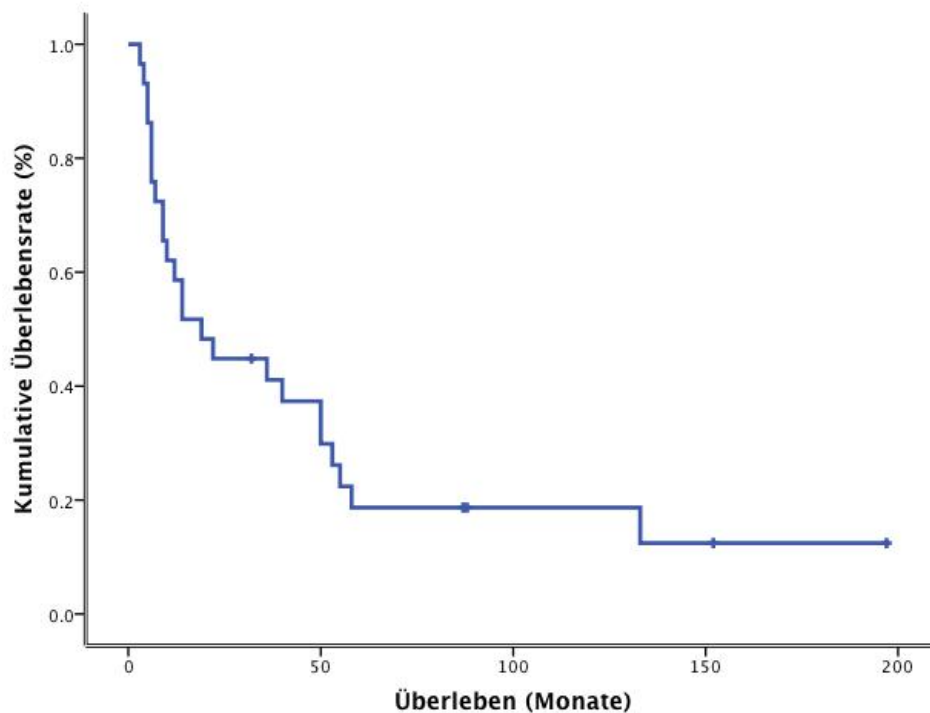


Abb. 9: Kumulatives Überleben aller Patienten. Zeitangaben in Monaten auf der y-Achse, die Überlebenswahrscheinlichkeit wird in % angegeben auf der x-Achse. So beträgt die Überlebenswahrscheinlichkeit nach 19 Monaten ca. 50%, nach 55 Monaten ca.20%.

Die Größe des Tumors zeigte einen signifikanten Unterschied bezüglich der Überlebenszeiten. Patienten mit einer Tumorgöße < 10 cm zeigten deutlich längere Überlebenszeiten als solche mit großen Tumoren (Abb. 10).

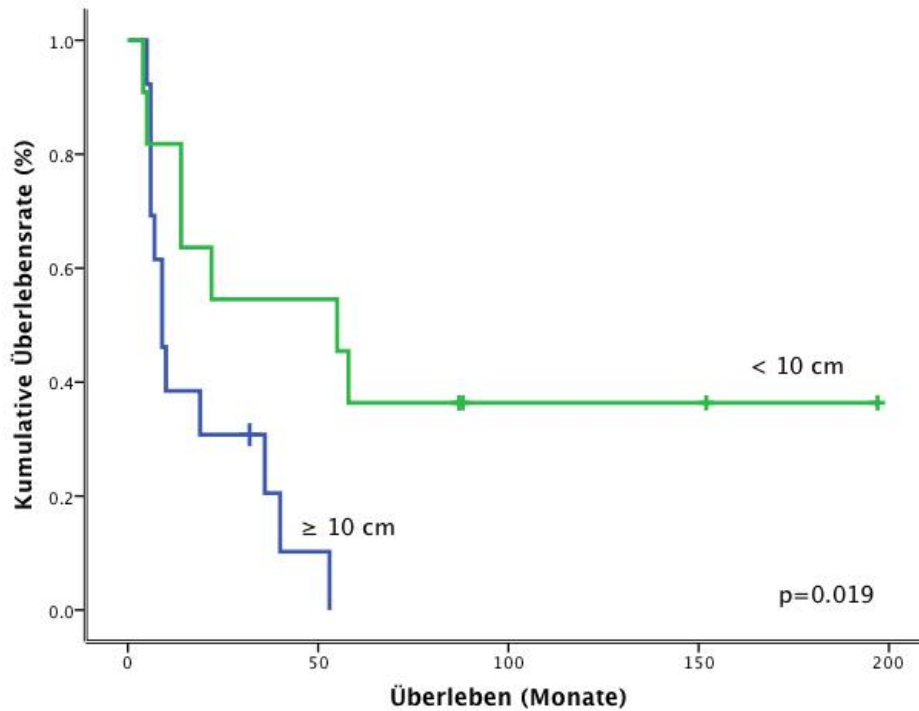


Abb. 10: Kumulatives Überleben bezogen auf die Tumorgöße. Die Zeitangaben erfolgen in Monaten auf der y-Achse, die Wahrscheinlichkeit zu überleben wird in % angegeben auf der x-Achse. Grün dargestellt ist das Überleben von Patienten mit Tumoren unter 10 cm und blau dargestellt ist das Überleben von Patienten mit Tumoren größer/gleich 10 cm. So unterscheidet sich der Verlauf vor allem ab dem 20 Monat, ab dem das Überlebensrisiko der blauen Gruppe gegenüber der grünen Gruppe deutlich steigt.

Die Überlebensdauer bezogen auf die Tumorlokalisation bei Diagnosestellung zeigte bei Vorkommen bilateraler NNR-Cas die signifikant schlechteste Überlebenszeit gefolgt von linksseitigen Tumoren (die im Vergleich meist etwas größer waren als rechtsseitige Tumoren). Die besten Überlebenszeiten zeigten sich bei rechtsseitigen NNR-Cas ($p=0.029$) (Abb. 11).

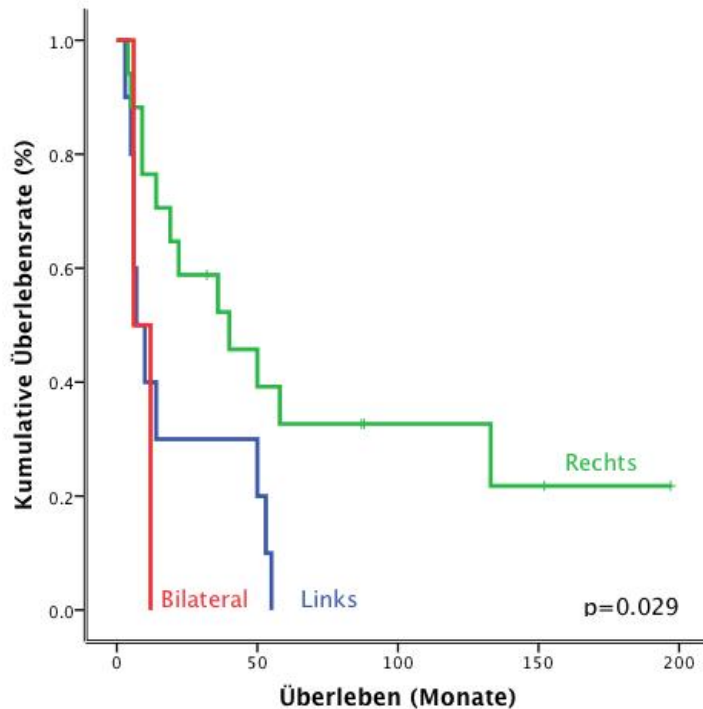


Abb. 11: Kumulatives Überleben bezogen auf die Lokalisation des Tumors. Die Zeitangaben erfolgen in Monaten auf der y-Achse, die Überlebenswahrscheinlichkeiten werden in % angegeben auf der x-Achse. Rot dargestellt ist das Überleben der Patienten mit einem bilateralen Tumor, mit der deutlich kürzesten Überlebenszeit, gefolgt von den Patienten mit einem linksseitigen Nebennierentumor, blaue Graphik. Grün dargestellt ist das Überleben der Patienten mit einem rechtsseitigen Tumor, wobei hier deutlich längere Überlebenszeiten zur Darstellung kommen.

4. Diskussion

Das Nebennierenrindencarzinom ist ein sehr seltener und aggressiver maligner Tumor mit kleinen Fallzahlen, wodurch in der Vergangenheit die wissenschaftliche Aufarbeitung verschiedenster Fragestellungen erschwert war. Die dieser Studie zugrunde liegenden Daten umfassen Informationen und Verläufe von 38 Patienten, die im Zeitraum von 1986 bis 2008 in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie des Universitätsklinikums Düsseldorf aufgrund eines NNR-

Cas operativ behandelt wurden. Dies stellt somit ein für diese Erkrankung relativ großes Patientengut einer einzelnen Institution dar.

Obwohl in der Literatur Frauen etwas häufiger an einem Nebennierenrindenzinom erkranken als Männer [1,4], zeigte sich die Geschlechtsverteilung in unserem Patientengut annähernd gleich. Das Durchschnittsalter bei Diagnosestellung war mit 45,5 Jahren anderen Studien entsprechend [4,7], wobei in unserem Patientenstamm die Frauen deutlich jünger waren als die männlichen Patienten. Eine wissenschaftliche Erklärung hierfür konnten wir weder anhand unserer Daten noch aus der bekannten Literatur eruieren.

Die von unseren Patienten beschriebenen allgemeinen Symptome waren sehr vielfältig und insgesamt eher unspezifisch, so dass eine genauere Analyse leider nicht möglich war. Das von uns gesehene endokrine Aktivitätsmuster der Tumore entspricht in etwa den Angaben in der Literatur, in der NNR-Cas in mehr als der Hälfte der Fälle als hormonproduzierend beschrieben werden [3,4,5,6]. Nur knapp die Hälfte unserer Patienten mit einem hormonproduzierendem Tumor zeigten auch entsprechend endokrine Symptome, die zur Diagnosestellung führten. Diese Erkenntnisse sind übereinstimmend mit anderer Studien [3,4,6], die ebenfalls keine eindeutigen hormon-bedingten Symptome für das Nebennierenrindenzinom identifizieren konnten. Unter den Patienten mit endokriner Symptomatik war die autonome Glukokortikoidsekretion mit Ausbildung eines Cushing-Syndroms sowie die erhöhte Östrogenproduktion am häufigsten, Daten, die den Ergebnissen anderer Studien entsprechen [3,4,6,43].

Aufgrund der hohen Anzahl endokrin aktiver Tumore ohne entsprechende Symptomatik sollte eine weiterführende endokrine Diagnostik aktuell immer empfohlen werden. Dazu gehören laut der ENSAT- Leitlinien (=European Network for the Study of Adrenal Tumors) [4,6] die Bestimmung des Kalium im Blut und die Bestimmung diverser Hormonspiegel im Blut und Urin, siehe hierzu Tabelle 1 auf Seite 3 dieser Arbeit. Die endokrine Diagnostik im prä-, peri- und postoperativen Verlauf ist zudem essentiell, um plötzliche Hormonmangelkrisen zu verhindern und potentielle hormonelle Tumormarker zu identifizieren. Letztere dienen dann im weiteren Krankheitsverlauf zur Überprüfung der Therapieeffektivität und zur

Tumornachsorge, da ein Anstieg des Markers ggf. als Hinweis für das Auftreten eines Rezidives bzw. einer Metastase gewertet werden könnte [4,6,57].

Bei allen 38 Patienten bediente man sich zur Diagnosefindung verschiedener bildgebender Verfahren wie der Sonographie, dem CT bzw. MRT und der Nebennieren-Szintigraphie, wobei diese Untersuchungen meist in Kombination angewandt wurden. Laut vieler aktueller Studien bilden das CT und das MRT aktuell die Untersuchungsmethoden der Wahl [12,46,47]. Der in unseren Untersuchungen radiologisch dargestellte Tumor hatte durchschnittlich eine Größe von $8 \pm 3,7$ cm, wobei Tumoren links größer waren als Tumoren auf der rechten Seite. Ferner war die Tumorgöße bei den weiblichen Patienten bei der Erstdiagnose signifikant kleiner als bei den männlichen Patienten, die Ursache dafür bleibt jedoch unklar.

Die Tumorgöße und spezifische radiologische Malignitätskriterien tragen maßgeblich zu der Verdachtsdiagnose eines Nebennierenrindenzinoms bei [3,6,46,50]. Die radiologischen Untersuchungen sind entscheidend für die Indikationsstellung zur Operation, die präoperative Abschätzung des Operationsausmaßes und die bessere Vorbereitung des Patienten auf die Operation. Große retrospektive Analysen konnten zeigen, dass die Dignität eines Nebennierentumors mit Hilfe der bildgebenden Verfahren sehr sicher vorausgesagt werden kann [3,6,12,46,50]. Sonographie, CT, MRT und FDG-PET sind hierbei von großer Bedeutung für die Unterscheidung zwischen Karzinom und Adenom, während die Nebennieren-Szintigraphie nur wenig aussagekräftig ist. Die Knochen-Szintigraphie wird nur zum Ausschluss von Knochenmetastasen empfohlen [46].

Entsprechend der weltweit steigenden Anzahl zufällig entdeckter Nebennierentumore wurden in unserer Studie immerhin 7 der 38 NNR-Ca Patienten als Inzidentalome entdeckt. Die prognostische Bedeutsamkeit liegt laut Studienlage darin, dass Patienten mit dem Zufallsbefund eines NNR-Cas und entsprechend frühen Stadien ein signifikant längeres Gesamtüberleben haben als Patienten mit einem fortgeschrittenem Stadium bei Diagnosestellung [4,44,45].

Zur Dignitätseinschätzung und damit Operationsplanung wurden früher bei einem Nebennierentumor in einigen Fällen auch präoperativ Biopsien durchgeführt. Auch acht unserer 38 Patienten erhielten eine Biopsie des Tumors, wobei die

Ergebnisse insgesamt schwierig zu deuten sind, da hierdurch in der Primärdiagnostik bei keinem der betroffenen Patienten ein NNR-Ca diagnostiziert werden konnte. Es wurden lediglich in 2 Fällen maligne Zellveränderungen beschrieben, tatsächlich wurde jedoch bei allen Patienten erst postoperativ histologisch die Diagnose eines Nebennierenrindenzarzinoms gesichert. Die 3 Biopsate, die bei Rezidiv- bzw. Metastasenverdacht durchgeführt wurden, zeigten allerdings alle maligne Veränderungen, die dem bekannten Primärtumor zugeordnet werden konnten. Wie aus der Literatur bekannt, wurde auch in anderen Studien anhand eines Biopsates nur sehr selten die Diagnose eines NNR-Cas gestellt. Zu oft gab es keinen eindeutigen Befund oder gar eine Fehldiagnose, sodass letzten Endes eine Biopsie als diagnostisches Verfahren zu unsicher scheint. Auch wenn bei den Rezidivpatienten eine richtige Diagnose gestellt wurde, so bleibt die Gefahr einer Zellverschleppung und damit Tumorstreuung, wie in anderen Studien beschrieben, bestehen [4,7,22,23]. Aus der aktuellen Literatur ist zu entnehmen, dass Biopsien bei Verdacht auf ein Nebennierenrindenzarzinom nur in sehr wenigen Ausnahmefällen indiziert sind. Dazu gehören Patienten, bei denen die Durchführung einer Operation aus verschiedenen Gründen, sei es aufgrund eines schlechten Allgemeinzustands oder aufgrund der sehr fortgeschrittenen Erkrankung, nicht möglich ist, aber die Sicherung der Diagnose notwendig ist, um eine entsprechende palliative Therapie (medikamentös oder durch Bestrahlung) einzuleiten [6,77].

Erfreulicherweise konnte in unserem Patientenstamm die Diagnose des NNR-Cas in den meisten Fällen bereits im Stadium II festgestellt werden, teilweise sogar schon im Stadium I. Vergleicht man die aktuelle Studienlage mit älteren Studien, so stellt man fest, dass eine frühe Diagnosestellung in den letzten Jahren immer häufiger wird. Noch vor einigen Jahren wurden die meisten Patienten erst im Stadium III oder IV diagnostiziert [6,12]. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte die weltweit zunehmende Anwendung bildgebender Verfahren sein, die dazu führt, dass viele Tumore heute bereits zufällig im Frühstadium entdeckt werden [45].

Alle 38 Patienten dieser Studie wurden mehrfach an der Düsseldorfer Universitätsklinik operiert, sodass wir hier von insgesamt 64 Eingriffen berichten

können. In der überwiegenden Zahl erfolgten mediane Laparotomien. Auch in anderen Studien hat sich bei Verdacht auf ein NNR-Ca der anteriore bzw. thorakoabdominale Zugangsweg durchgesetzt [4,7,12], da hier alle Voraussetzungen gegeben sind, um eine R0-Resektion zu erzielen. Der früher bei Nierentumoren oftmals angewandte offene retroperitoneale Zugang wird heutzutage kaum noch durchgeführt, da man hier keinen Überblick über die intraabdominellen Verhältnisse bekommt und somit das simultane Entfernen von möglichen Metastasen, z.B. in der Leber oder im Pankreas, nicht möglich ist. Interessanterweise stimmen die Empfehlungen aller bekannten Studien dahingehend überein, dass neben der initialen Tumorresektion, auch Rezidive und Metastasen, die operabel sind, reseziert werden sollten, da dies der entscheidende prognostische Faktor für die Überlebenszeit eines Patienten mit einem Nebennierenrindenzellkarzinom darstellt [7,57-60,62].

Bezüglich der sicheren Anwendung laparoskopischer oder retroperitoneoskopischer Verfahren für die Resektion eines NNR-Cas findet man in der Literatur divergierende Empfehlungen [6,76]. Bereits 2006 wurde von Allolio und Fassnacht berichtet, dass sehr erfahrene Chirurgen kleinere NNR-Cas (<6 cm) auch laparoskopisch entfernen können. Dies führt zu kleineren Narben, weniger Schmerzen und einer kürzeren stationären Verweildauer [6]. Andere Studien halten die minimal-invasiven Verfahren aufgrund der möglichen Tumorzellverschleppung, des erhöhten Risikos für einen Kapselriss und der schlechten Übersicht im Operationsgebiet für kontraindiziert [3,7,80]. Nichtsdestotrotz zeigen neuere Studien nun zunehmend, dass laparoskopische Operationen von lokalisierten Nebennieren-Cas ≤ 10 cm, die von einem erfahrenen Chirurgen durchgeführt werden, gleich gute onkologische Ergebnisse aufweisen wie offene Verfahren [58,63,84]. Die Diskussion über die sichere Anwendung minimal-invasiver Resektionsverfahren beim NNR-Ca bleibt damit weiterhin bestehen und das richtige Vorgehen nicht endgültig geklärt.

Die Operationsdauer des Folgeeingriffs war bei unseren Patienten signifikant länger als die der Erstoperationen, was durch schwierigere Operationsbedingungen mit oftmals erweiterten multiviszeralen Resektionen aufgrund invasiv wachsender Tumore und Metastasen erklärt ist. Trotzdem war

die stationäre Verweildauer nach einem Sekundäreingriff vergleichbar lang zu der Dauer nach dem Primäreingriff.

Zudem bestätigte sich erwartungsgemäß in unserer Studie, dass Patienten im Stadium I und II und ohne intra- und postoperativen Komplikationen eine signifikant kürzere Krankenhausverweildauer aufwiesen, als Patienten im Stadium III und IV oder mit Komplikationen. Ebenso zeigten Patienten im Alter < 46 Jahren eine signifikant kürzere Verweildauer als ältere Patienten.

Unsere Komplikationen waren mit ca. 20% relativ hoch und traten gehäuft bei Patienten mit fortgeschrittenem Krankheitsstadium, nach Multiviszeraloperationen oder nach multiplen Re-Operationen sowie bei Patienten mit einem reduzierten Allgemeinzustand auf. Andere Studien zeigen ähnliche Ergebnisse, berichten sogar von einer Mortalitätsrate von 4-10% nach Eingriffen bei Patienten im Stadium III und IV [4].

Histologisch konnte die Diagnose eines Nebennierenrindenzarzinoms nur bei ca. 90% der Patienten nach dem ersten operativen Eingriff gesichert werden. Dies spiegelt die Problematik der sicheren histologischen Diagnose eines Nebennierenrinden-Cas bei Nebennierentumoren wieder, die auch in der Literatur beschrieben wird [6,79] oder in den AWMF-Leitlinien von 2000 (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften) [61]. Zur histologischen Identifizierung eines Nebennierenrindenzarzinoms wurde bei unseren Patienten der bekannte Weiss-Score eingesetzt. Heutzutage wird die histologische Untersuchung durch immunhistochemische Analysen ergänzt, mittels derer der adrenokortikale Ursprung und die Dignität der Tumore bestimmt werden kann. So zeigen etwa 80% der NNR-Cas eine positive Färbereaktion für D11 und Melan A [6], und fast 100% zeigen eine positive Färbung für Ad4BP [70]. Chromogranin A bleibt beim Vorliegen eines NNR-Ca negativ und ist somit der verlässlichste Marker zur Abgrenzung von benignen Nebennierenmarktumoren [6]. Der Nachweis von p53 Mutationen und eine hohe Proliferaionsfraktion, bestimmt als Ki67-Index, sind beim NNR-Ca ebenfalls häufig zu finden. In einer Studie von Stojadinovic et al. von 2002 fand sich bei 36% der NNR-Cas ein erhöhter Ki67-Index, aber in keiner der gesunden Nebennierenproben [42]. Eine andere Studie von Wachenfeld et al. von 2001 zeigte ähnliche Ergebnisse [71]. Beide kamen zu

dem Ergebnis, dass ein Ki67-Index über 5% ein spezifisches und sensitives Merkmal für ein NNR-Ca sei. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich ebenfalls in den Studien von Bernini et al. [72] und von Morimoto et al. [41], wobei letzterer in seiner Studie zudem festgestellt hat, dass bei erhöhten Ki67-Indizes im Primärtumor die Wahrscheinlichkeit für ein Rezidiv des NNR-Cas nach vorausgegangener Resektion gesteigert und der Krankheitsverlauf aggressiver ist. Die Studie von Wachenfeld et al. von 2001 zeigte zudem bei 30% seiner NNR-Ca-Patienten p53 Mutationen [71], ähnliche Ergebnisse wurden auch in der Studie von Bernini et al. von 2002 publiziert [72]. Die Expression von p53 weist laut verschiedener Studienergebnisse auch auf eine zentrale Bedeutung in der Pathogenese des NNR-Cas hin [73,74].

In unserer Studie bediente man sich insbesondere bei den zu Beginn behandelten Patienten nur bedingt der heute gängigen immunhistochemischen Färbungen, sodass wir bei dieser vorliegenden Patientengruppe leider keine konkreten Aussagen über die Sensibilität und Spezifität dieser Färbungen machen konnten. Die richtige Kombination dieser Methoden könnte in Zukunft dazu führen, dass bei sehr kleinen Nebennierentumoren die schwierige histologische Diagnose eines NNR-Cas sicher gestellt werden kann.

Zusätzlich kann die Tumorgroße selbst als Malignitätskriterium verwandt werden, da seit langem aus verschiedenen Studien bekannt ist, dass ein Tumor mit einer Größe von mehr als 5 cm ein erhöhtes Malignitätsrisiko aufweist [4,6]. In den meisten Studien erwies sich ein Tumor mit einer Größe > 6 cm in der definitiven Histologie als maligne [6,43,49].

Den Empfehlungen des Deutschen Nebennieren-Karzinom-Registers ist zu entnehmen, dass man aktuell Patienten mit den Risikofaktoren große Tumorgroße, Resektionsstatus R1, und einem hohen Proliferationsindex adjuvant mit Mitotane behandeln soll [75]. Dies empfehlen auch verschiedene andere Studien, auch wenn das Ansprechen teilweise nur moderat ist [45,51,66,69]. Ältere Studien, wie zum Beispiel die von Wooten aus dem Jahr 1993 [82], berichten noch von wenigen Erfolgen bei der Behandlung mit Mitotane bei Patienten im fortgeschrittenen Krankheitsstadium. Bezüglich der Chemotherapie-Empfehlungen im fortgeschrittenen Krankheitsstadium existieren aktuell zwei verschiedene Kombinationen (Etoposid+Doxorubicin+Cisplatin und Mitotane oder

aber Streptozotocin und Mitotane), die in der FIRM-ACT-Studie (www.firm-act.org) verglichen und ausgewertet werden (Fassnacht, Würzburg) [66,69]. Aktuelle Ergebnisse von 2012 [66] zeigen, dass eine Behandlung mit Mitotane in Kombination mit EDP signifikant bessere Ansprechraten zeigt und das Fortschreiten der Erkrankung aufgehalten werden kann, allerdings ohne signifikanten Unterschied zur Gesamt-Überlebenszeit. Eine ganz aktuelle Studie von Terzolo et al. aus dem Jahr 2013 [81] lässt gar vermuten, dass auch eine adjuvante Therapie mit Mitotane bei Patienten nach radikaler Operation von Vorteil ist, da Patienten länger rezidivfrei blieben. Von ähnlichen Ergebnissen berichtet Lebastchi et al. in seinem Artikel von 2012 [76].

Auch eine Tumorbettbestrahlung soll sich entgegen aller Berichte als sinnvoll erweisen [39,67,68]. Historisch galt eine Radiotherapie beim NNR-Ca als unwirksam, lediglich bei metastasiertem Ca, insbesondere bei Knochenmetastasen oder großen, inoperablen Tumoren kam die Radiotherapie zum Einsatz und zeigte eine Ansprechrate von 57% [76]. Die Rolle der Radiotherapie als adjuvante Therapie gilt auch noch heutzutage als umstritten. Eine amerikanische Studie zeigte einen positiven Einfluss der adjuvanten Bestrahlung und damit ein vermindertes Risiko für Lokalrezidive [83]. Dies bestätigte eine europäische Studie von Fassnacht [39]. Den Empfehlungen des deutschen Nebennierenkarzinom-Registers von 2009 ist zu entnehmen, dass Patienten mit einer R1-, R2- oder unbekanntem Resektionsstatus einer Radiotherapie unterzogen werden sollten. Dies gilt ebenfalls für alle Patienten im Stadium III und Patienten mit einer Tumorgröße >8 cm, einem KI-67 Index >10% oder einem invasiv in ein Blutgefäß wachsendem Tumor [68].

In unserem Patientengut erhielten die Patienten keine einheitlichen Therapieempfehlungen für die medikamentöse Therapie. In den allermeisten Fällen wurde eine adjuvante und/oder palliative Therapie mit Mitotane durchgeführt. In einigen Fällen wurde auf Carboplatin oder Cisplatin oder auch auf eine Kombination aus Adriamycin, Cisplatin und Endoxan umgestellt. Dieses uneinheitliche Vorgehen galt ebenso für die Patienten, die eine Radiotherapie bekommen haben. Insgesamt haben 4 Patienten eine palliative Strahlentherapie erhalten, 2 Patienten bekamen gleichzeitig einer Chemotherapie. Leider gab es zu dem Zeitpunkt der Studie noch keine einheitlichen Empfehlungen bezüglich der

adjuvanten und palliativen Therapiekonzepte. Außerdem stand die detaillierte Analyse dieser adjuvanten und palliativen Therapien nicht im Fokus der hier vorliegenden Arbeit.

Knapp 53% unserer Patienten entwickelten im Verlauf Metastasen, was das metastasenfremde Überleben dieser Patienten mit einer 5-Jahres-Überlebenszeit von ca. 20% deutlich einschränkte. Entsprechende Daten in der Literatur zeigen 5-Jahres-Überlebenszeiten von 18% [7], bzw. stark schwankende Angaben zwischen 16% und 38% [6]. Die 5-Jahres-Überlebenszeit ist deutlich abhängig vom Stadium bei Diagnosestellung [3,4,6].

Lokalrezidive sind bei NNR-Ca Erkrankten häufig und werden in der Literatur mit bis zu 80% beschrieben [75]. In unserem Patientenstamm traten Lokalrezidive bei ca. 43% aller operierten Patienten auf. Obwohl es mittlerweile Empfehlungen zur lokoregionalen Lymphadenektomie bei der initialen Operation gibt, um so das Tumorstaging und damit das gesamte onkologische Ergebnis zu verbessern [58,64], konnten wir bislang keinen signifikanten Einfluss der Lymphadenektomie auf den Krankheitsverlauf feststellen. Die Studie von Reibetanz et al. von 2012 [64] ergab Hinweise dafür, dass bei Patienten mit einer Lymphadenektomie das Staging verbessert werden konnte und ein niedrigeres Rezidivrisiko erreicht werden konnte, denn insbesondere die Patienten mit Lymphknotenbefall ohne primärer Lymphadenektomie zeigten frühere Rückfallquoten und kürzere mittlere Überlebenszeiten, als Patienten bei denen keine primäre Lymphadenektomie durchgeführt wurde. Das Belassen der lokoregionären Lymphknoten könnte somit mitverantwortlich sein für das häufige Vorkommen von Rezidiven beim NNR-Ca.

Die Prognose des NNR-Ca. ist bis heute unverändert schlecht, obwohl die Überlebenszeiten in den letzten Jahren etwas verbessert werden konnten [76]. Der Literatur ist zudem zu entnehmen, dass jüngere Patienten (<40 Jahre) eine bessere Prognose als ältere Patienten haben. Es wird berichtet, dass neben dem Alter auch das Tumorstadium den weiteren Krankheitsverlauf signifikant beeinflusst [7,65]. Ein weiterer wichtiger Prognosefaktor für das Gesamtüberleben ist die Rezidivfreiheit der Patienten [7].

Die Gesamt-Überlebenszeiten unserer Patienten lagen im Median bei 19 Monaten. Aus der Literatur ist zu entnehmen, dass die 5-Jahres-Überlebensrate bei max. 20% liegt, was unseren Daten exakt entspricht. Allerdings konnten wir nicht die in der Literatur beschriebenen Risikofaktoren Alter, Tumorstadium und Rezidivfreiheit identifizieren. Vermutlich durch die kleinen Patientenzahlen bedingt, war in unsere Analyse nur die Tumorgröße für das Gesamt-Überleben ausschlaggebend.

Um dem Problem der kleinen Patientenzahlen entgegenzuwirken, wurden in den letzten Jahren verschiedene Organisationen (Deutsches Karzinom Register, European Network for the Study of Adrenal Tumors, First International Randomized trial in locally advanced and Metastatic Adrenocortical Carcinoma Treatment) gegründet, die bundesweit und europaweit Patientendaten erfassen und analysieren.

Zusätzlich zu den klinischen Studien konnten in der letzten Zeit einige molekulargenetische Analysen von Nebennierenrindenzinomen spezifische genetische Veränderungen aufdecken und somit potentielle Zielstrukturen für die antitumoröse Therapie identifizieren, sodass in Zukunft neue wirkungsvolle Medikamente zur Behandlung des NNR-Cas in Aussicht stehen könnten [51,76]. Zu den aktuell getesteten Wirkstoffen zählen außerdem IGF-1-Inhibitoren, Sunitinib und Sorafenib [69], die die vermehrte Zellteilung von Tumoren stoppen und die Blutversorgung reduzieren sollen. Die Wirksamkeit dieser neuen Komponenten in Bezug auf den Langzeitverlauf dieser Patienten ist jedoch noch weitestgehend unklar.

Zusammenfassend lässt sich also festhalten, dass eine frühe Diagnosestellung, eine R0-Resektion und neue adjuvante Therapiekonzepte die Hauptpfeiler in der Behandlung des hochmalignen Nebennierenrindenzinoms darstellen. Allerdings fehlen weiterhin großflächig angelegte Multicenterstudien, um diese seltene Tumorentität besser zu verstehen und zu therapieren.

5. Schlussfolgerung

Schlussfolgernd lässt sich feststellen, dass das Karzinom der Nebenniere ein extrem seltenes und prognostisch ungünstiges Krankheitsbild darstellt, welches Männer und Frauen in etwa gleichhäufig betrifft.

Obwohl das Alter der Patienten, das Stadium bei Diagnosestellung und die Komplikationsrate die Krankenhausverweildauer signifikant beeinflussen, haben diese Faktoren keinen Einfluss auf das gesamte, metastasenfreie oder rezidivfreie Überleben der Patienten in unserer Studie.

Nur die Tumorgöße zeigt in der univariaten und multivariaten Analyse eine signifikante Korrelation mit dem Gesamtüberleben.

Die Behandlung von Patienten mit Nebennierenrindenzinomen sollte aufgrund der kleinen Fallzahlen nur in endokrinen Fachzentren durchgeführt werden, damit groß angelegte Multizenter-Studien und Karzinomregister die Daten zusammen analysieren können. Die Identifikation und Validierung neuer Risikofaktoren sowie die stetige Überprüfung vorhandener und neuer Medikamente könnte somit die Weiterentwicklung Evidenz-basierter Richtlinien zur Behandlung des Nebennierenkarzinoms optimal unterstützen.

Literaturverzeichnis

1. Petersenn S, Bockisch A, Rübben H, Mann K: Nebennierenrindenkzinome. Uroonkologie 4. Auflage 2007; 231-237.
2. Willenberg HS, Zschucke D, Bornstein SR: Nebennierentumoren; Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Rheumatologie, Universitätsklinikum Düsseldorf; Medizinische Klinik und PoliklinikIII, Universität Dresden. Internist 2007; 1-16.
3. Van Ditzhuijsen CIM, van Weijer R, Haak HR: Adrenocortical carcinoma. The netherlands journal of medicine 2007; 55-59.
4. Allolio B, Fassnacht M: Maligne Tumoren der NNR; Universitätsklinikum Würzburg. Internist 2002; 43:186-195.
5. Libertino JM: Adrenocortical carcinoma: diagnosis, evaluation and treatment. Journal of Urology 2003; 1: 5-11.
6. Allolio B, Fassnacht M: Adrenocortical Carcinoma. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2006; 6: 2027-2037.
7. Nies Ch: Adrenocortikales Karzinom, Informationen für Ärzte: www.nebenniere.de/infoarzt-adrenocortikales-karzinom.htm, 2012.
8. Seccia TM, Fassina A, Nussdorfer GG, Pessina AC, Rossi GP: Aldosterone- producing adrenocortical carcinoma: an unusual cause of Conn's syndrome with an ominous clinical course. Endocrinology Related Cancer 2005;12:149-159.
9. Barzon L, Boscaro M: Diagnosis and management of adrenal incidentalomas. Journal of Urology 2000; 163:398-407.
10. Mansmann G, Lau J, Balk E, Rothberg M, Miyachi Y, Bornstein SR: The clinically inapparent adrenal mass: update in diagnosis and management. Endocr Rev 2004; 25:309-340.

11. Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, Osella G, Masini AM, Ali A, Giovagnetti M, Opocher G, Angeli A: A survey on adrenal incidentaloma in Italy; Study Group on Adrenal Tumors of the Italian Society of Endocrinology. *Journal of Clinical Endocrinol Metab* 2000; 85:637-644.
12. Johanssen S, Fassnacht M, Brix D, Koschker AC, Hahner S, Riedmiller H, Allolio B: Adrenocortical carcinoma; Diagnostic work-up and treatment. *Urologe* 2008; 47:172-181.
13. Heinz-Peer G, Memarsadeghi M, Niederle B: Imaging of adrenal masses. *Curr Opin Urol* 2007;17:32-38.
14. Ilias I, Sahdev A, Reznick RH, Grossman AB, Pacak K: The optimal imaging of adrenal tumours: a comparison of different methods. *Endocrinology Related Cancer* 2007;14:587-599.
15. Boland GW, Lee MJ, Gazelle GS, Halpern EF, McNicholas MM, Mueller PR: Characterization of adrenal masses using unenhanced CT: an analysis of the CT literature. *Journal of Roentgenology* 1998;171:201-204.
16. Caoili EM, Korobkin M, Francis IR, Cohan RH, Platt JF, Dunnick NR, Raghupathi KI: Adrenal masses: characterization with combined unenhanced and delayed enhanced CT. *Radiology* 2002; 222:629-633.
17. Pena CS, Boland GW, Hahn PF, Lee MJ, Mueller PR: Characterization of indeterminate (lipid-poor) adrenal masses: use of washout characteristics at contrast-enhanced CT. *Radiology* 2000; 217:798-802.
18. Szolar DH, Korobkin M, Reittner P, Berghold A, Bauernhofer T, Trummer H, Schoellnast H, Preidler KW, Samonigg H: Adrenocortical carcinomas and adrenal pheochromocytomas: mass and enhancement loss evaluation at delayed contrast-enhanced CT. *Radiology* 2005; 234:479-485.
19. Park BK, Kim CK, Kim B, Lee JH: Comparison of delayed enhanced CT and chemical shift MR for evaluating hyperattenuating incidental adrenal masses. *Radiology* 2007; 243:760-765.

20. Honigschnabl S, Gallo S, Niederle B, Prager G, Kaserer K, Lechner G, Heinz-Peer G: How accurate is MR imaging in characterisation of adrenal masses: update of a long-term study. *Eur J Radiol* 2002; 41:113-122.
21. Hennings J, Lindhe O, Bergstrom M, Langstrom B, Sundin A, Hellman P: [11C] metomidate positron emission tomography of adrenocortical tumors in correlation with histopathological findings. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:1410-1414.
22. Schteingart DE, Doherty GM, Gauger PG, Giordano TJ, Hammer GD, Korobkin M, Worden FP: Management of patients with adrenal cancer: recommendations of an international consensus conference. *Endocr Relat Cancer* 2005;12:667-680.
23. Fassnacht M, Kenn W, Allolio B: Adrenal tumors: how to establish malignancy. *J Endocrinol Invest* 2004; 27:387-399.
24. Weiss LM, Medeiros LJ, Vickery AL, Jr.: Pathologic features of prognostic significance in adrenocortical carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1989;13:202-206.
25. Goldblum JR, Shannon R, Kaldjian EP, Thiny M, Davenport R, Thompson N, Lloyd RV: Immunohistochemical assessment of proliferative activity in adrenocortical neoplasms. *Mod Pathol* 1993;6:663-668.
26. Terzolo M, Boccuzzi A, Bovio S, Cappia S, De Giuli P, Ali A, Paccotti P, Porpiglia F, Fontana D, Angeli A: Immunohistochemical assessment of Ki-67 in the differential diagnosis of adrenocortical tumors. *Urology* 2001; 57:176-182.
27. Vargas MP, Vargas HI, Kleiner DE, Merino MJ: Adrenocortical neoplasms: role of prognostic markers MIB-1, P53, and RB. *J Surg Pathol* 1997; 21:556-562.
28. Saeger W: Histopathological classification of adrenal tumours. *Eur J Clin Invest* 2000; 30 Suppl 3:58-62.

29. Saeger W, Fassnacht M, Chita R, Prager G, Nies C, Lorenz K, Barlehner E, Simon D, Niederle B, Beuschlein F, Allolio B, Reincke M: High diagnostic accuracy of adrenal core biopsy: results of the German and Austrian adrenal network multicenter trial in 220 consecutive patients. *Hum Pathol* 2003; 34:180-186.
30. Sasano H, Suzuki T, Moriya T: Recent advances in histopathology and immunohistochemistry 30 of adrenocortical carcinoma. *Endocr Pathol* 2006;17:345-354.
31. Volante M, Buttigliero C, Greco E, Berruti A, Papotti M: Pathological and molecular features of adrenocortical carcinoma: an update. *J Clin Pathol* 2008;61:787-793.
32. Libe R, Bertherat J: Molecular genetics of adrenocortical tumours, from familial to sporadic diseases. *Eur J Endocrinol* 2005;153:477-487.
33. Tissier F, Louvel A, Grabar S, Hagnere AM, Bertherat J, Vacher-Lavenu MC, Dousset B, Chapuis Y, Bertagna X, Gicquel C: Cyclin E correlates with malignancy and adverse prognosis in adrenocortical tumors. *Eur J Endocrinol* 2004;150:809-817.
34. MacFarlane DA: Cancer of the adrenal cortex: the natural history, prognosis and treatment in a study of fifty-five cases. *Ann R Coll Surg Engl* 1958; 23:155-186.
35. Sullivan M, Boileau M, Hodges CV: Adrenal cortical carcinoma. *J Urol* 1978;120:660-665.
36. Hahner S, Fassnacht M: Mitotane for adrenocortical carcinoma treatment. *Curr Opin Investig Drugs* 2005; 6:386-394.
37. Berruti A, Terzolo M, Sperone P, Pia A, Casa SD, Gross DJ, Carnaghi C, Casali P, Porpiglia F, Mantero F, Reimondo G, Angeli A, Dogliotti L: Etoposide, doxorubicin and cisplatin plus mitotane in the treatment of advanced adrenocortical carcinoma: a large prospective phase II trial. *Endocr Relat Cancer* 2005;12:657-666.

38. Khan TS, Imam H, Juhlin C, Skogseid B, Grondal S, Tibblin S, Wilander E, Oberg K, Eriksson B: Streptozocin and o,p'DDD in the treatment of adrenocortical cancer patients: long-term survival in its adjuvant use. *Ann Oncol* 2000;11:1281-1287.
39. Fassnacht M, Hahner S, Polat B, Koschker AC, Kenn W, Flentje M, Allolio B: Efficacy of adjuvant radiotherapy of the tumor bed on local recurrence of adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:4501-4504.
40. Assie G, Antoni G, Tissier F, Caillou B, Abiven G, Gicquel C, Leboulleux S, Travagli JP, Dromain C, Bertagna X, Bertherat J, Schlumberger M, Baudin E: Prognostic parameters of metastatic adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:148-154.
41. Morimoto R, Satoh F, Murakami O, Suzuki T, Abe T, Tanemoto M, Abe M, Uruno A, Ishidoya S, Arai Y, Takahashi K, Sasano H, Ito S: Immunohistochemistry of a proliferation marker Ki67/MIB1 in adrenocortical carcinomas: Ki67/MIB1 labeling index is a predictor for recurrence of adrenocortical carcinomas. *Endocr J* 2008;55:49-55.
42. Stojadinovic A, Ghossein RA, Hoos A, Nissan A, Marshall D, Dudas M, Cordon-Cardo C, Jaques DP, Brennan MF: Adrenocortical carcinoma: clinical, morphologic, and molecular characterization. *J Clin Oncol* 2002; 20:941-950.
43. Wajchenberg BL, Albergaria Pereira MA, Medonca BB, Latronico AC, Campos Carneiro P, Alves VA, Zerbin MC, Liberman B, Carlos Gomes G, Kirschner MA: Adrenocortical carcinoma: clinical and laboratory observations. *Cancer* 2000; 88:711-736.
44. O'Neill CJ, Spence A, Logan B, Suliburk JW, Soon PS, Learoyd DL, Sidhu SB, Sywak MS: Adrenal incidentalomas: risk of adrenocortical carcinoma and clinical outcomes. *J Surg Oncol* 2010; 102(5):450-453.

45. De Francia S, Ardito A, Daffara F, Zaggia B, Germano A, Berruti A, Di Carlo F: Mitotane treatment for adrenocortical carcinoma: an overview. *Minerva Endocrinol* 2012; 37(1):9-23.
46. Young WF Jr: Conventional imaging in adrenocortical carcinoma: update and perspectives. *Horm Cancer* 2011 ; 2(6): 341-347.
47. Koschker AC, Fassnacht M, Hahner S, Weismann D, Allolio B: Adrenocortical carcinoma--improving patient care by establishing new structures. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006;114:45-51.
48. Lehmann T, Wrzesinski T: The molecular basis of adrenocortical cancer. *Cancer Genet* 2012; 205(4):131-137.
49. Icard P, Goudet P, Charpenay C, Andreassian B, Carnaille B, Chapius Y, Cougard P, Henry JF, Proye C: Adrenocortical carcinomas: surgical trends and results of a 253-patient series from the French Association of Endocrine Surgeons study group. *World J Surg* 2001; 25:891-897.
50. Fassnacht M, Wittekind C, Allolio B: Current TNM classification systems for adrenocortical carcinoma. *Pathologie* 2010; 31(5):374-378.
51. Kirschner LS: The next generation of therapies for adrenocortical cancers. *Trends endocrinol Metab* 2012; 23(7):343-350.
52. Volante M, Terzolo M, Fassnacht M, Rapa I, Germano A, Sbiera S, Daffara Sperone P, Scagliotti G, Allolio B, Papotti M, Berruti A: Ribonucleotide Reductase Large Subunit (RRM1) Gene Expression May Predict Efficacy of Adjuvant Mitotane in Adrenocortical Cancer. *Clin Cancer Res* 2012; 18 (12): 3452-3461.
53. Jain M, Rechache N, Kebebew E: Molecular markers of adrenocortical tumors. *J Surg Oncol* 2012; 106(5): 549-556.
54. Lehmann T, Wrzesinski T: The molecular basis of adrenocortical cancer. *Cancer Genet* 2012; 205(4): 131-137.

55. Waldmann J, Patsalis N, Fendrich V, Langer P, Saeger W, Chaloupka B, Ramaswamy A, Fassnacht M, Bartsch DK, Slater EP: Clinical impact of TP53 alterations in adrenocortical carcinomas. *Langenbecks Arch Surg* 2012; 397 (2):209-216.
56. Herrmann LJ, Heinze B, Fassnacht M, Willenberg HS, Quinkler M, Reisch N, Zink M, Allolio B, Hahner S: TP53 germline mutations in adult patients with adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(3): 476-485.
57. Khorram-Manesh A, Ahlman H, Jansson S, Wängberg B, Nilsson O, Jakobsson CE, Eliasson B, Lindstedt S, Tisell LE: Adrenocortical carcinoma: surgery and mitotane for treatment and steroid profiles for follow-up. *World J surg* 1998; 22(6):605-611.
58. Reibetanz J, Kroiss M, Deutschbein T, Fenske W, Gasser M, Jurowich C, Germer CT, Allolio B, Fassnacht M: German adrenocortical carcinoma registry: Surgical therapy results and follow up treatment. *Chirurg* 2012; 83(6):528-535.
59. Dong D, Li H, Yan W, Ji Z, Mao Q: Surgical management and clinical prognosis of adrenocortical carcinoma. *Urol Int* 2012; 88(4):400-404.
60. Hermsen IG, Kerkhofs TM, Butter Gd, Kievit J, van Eijck CH, Nieveen van Dijkum EJ, Haak HR: Dutch Adrenal Network. *Surgery* 2012; 152(1): 50-56.
61. AWMF-Leitlinien, Chirurgische Therapie von Nebennierenerkrankungen, Grundlagen der Chirurgie G92, Beilage zu: Mitteilung der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie, 29. Jg, Nr.4, Stuttgart, 2000.
62. Gaujoux S, Brennan MF: Recommendation for standardized surgical management of primary adrenocortical carcinoma. *Surgery* 2012; 152 (1): 123-132.

63. Brix D, Allolio B, Fenske W, Agha A, Dralle H, Jurowich C, Langer P, Mussack T, Nies C, Riedmiller H, Spahn M, Weismann D, Hahner S, Fassnacht M: German Adrenocortical Carcinoma Registry Group: Laparoscopic versus open adrenalectomy for adrenocortical carcinoma: surgical and oncologic outcome in 152 patients. *Eur Urol* 2010; 58 (4): 609-615.
64. Reibetanz J, Jurowich C, Erdogan I, Nies C, Rayes N, Dralle H, Behrend M, Allolio B, Fassnacht M: German ACC study group: Impact of lymphadenectomy on the oncologic outcome of patients with adrenocortical carcinoma. *Ann Surg* 2012; 255(2): 363-369.
65. Liu Y, Wang C, Ding ZY, Chen HJ, Ran XW, Huang H: Prognosis of patients with adrenocortical carcinoma. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2012 Mar; 43(2):293-296.
66. Fassnacht M, Terzolo M, Allolio B, Baudin E, Haak H, Berruti A, Welin S, Schade-Brittinger C, Lacroix A, Jarzab B, Sorby H, Torpy DJ, Stepan V, Schteingart De, Arlt W, Kroiss M, Leboulleux S, Sperone P, Sundin A, Hermsen I, Hahner S, Willenberg HS, Tabarin A, Quinkler M, de la Fouchardiere C, Schlumberger M, Mantero F, Weismann D, Beuschlein F, Gelderblom H, Wilink H, Sender M, Edgerly M, Kenn W, Fojo T, Müller HH, Skogseid B: FIRM-ACT-Study Group. *N Engl J Med* 2012; 366(23):2189-2197.
67. Milgrom SA, Goodman KA: The role of radiation therapy in the management of adrenal carcinoma and adrenal metastases. *J Surg Oncol* 2012; 106(5): 647-650.
68. Polat B, Fassnacht M, Pfreundner L, Guckenberger M, Bratengeier K, Johansen S, Kenn W, Hahner S, Allolio B, Flentje M: Radiotherapy in adrenocortical carcinoma. *Cancer* 2009;115(13):2816-2823.
69. Fassnacht M, Allolio B: Clinical management of adrenocortical carcinoma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009; 23:273-289.

70. DeLellis RA, Shin SJ: Diagnostic of Immunohistochemistry of Endocrine Tumors (chapter 9), in: Diagnostic Immunohistochemistry, 2002; 209, 223-225.
71. Wachenfeld C, Beuschlein F, Zwermann O, Mora P, Fassnacht M, Allolio B, Reincke M: Discerning malignancy in adrenocortical tumors: are molecular markers useful? European journal of endocrinology 145(3), 2001; 335-341.
72. Bernini G, Morreti A, Bonadio A, Menicagli AG, Viacava M, Nacarrato P, Iacconi AG, Miccoli P, Salvetti P, (=Bernini et al II, 2002): Angiogenesis in human normal and pathologic adrenal cortex. J Clin Endocrinol Metab 87(11), 2002; 4961-4965.
73. Barzon L, Zucchetto L, Boscaro P, Marzola M, Bui M, Fallo F, (Barzon et al.III): Scintigraphic patterns of adrenocortical carcinoma morphofunctional correlates. European Journal of Endocrinology 145, 2001; 743-748.
74. Soon PSH, McDonald KL, Robinson BG, Sidhu SB: Molecular Markers and the Pathogenesis of Adrenocortical Cancer. The Oncologist 13, 2008; 548-561.
75. Reibetanz J, Kroiss M, Deutschbein T, Fenske W, Gasser M, Jurowich C, Germer C-T, Allolio B, Fassnacht M: Chirurgische Therapieergebnisse und Nachbehandlung. Der Chirurg 2012; 528-535.
76. Lebastchi AH, Kunstmann JW, Carling T: Adrenocortical carcinoma: Current Therapeutic State- of- the- Art. Journal of Oncologie 2012; 11 pages.
77. Jocham D, Miller K: Praxis Urologie, Band 2, Kapitel 44: Nebennierenrindenzinome 1994.
78. Lughezzani G, Sun M, Perotte P et al.: The European Network for the Study of Adrenal Tumors staging system is prognostically superior to the

international union against cancer-staging system: a North American validation. *European Journal of Cancer* 2010; 713-719.

79. Klöppel G, Saeger W, Böhm N, et al.: *Allgemeine und spezielle Pathologie*, 5. Auflage, Stuttgart: Georg Thieme Verlag 2004; 994-1005,1032.
80. Allolio B, Hahner S, Weismann D, Fassnacht M: Management of adrenocortical carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf.)* 2004; 60: 273-287.
81. Terzolo M, Baudin AE, Ardito A, Kroiss M, Leboulleux S, Daffara F, Perotti P, Feelders RA, de Vries JH, Zaggia B, De Francia S, Volante M, Haak HR, Allolio B, Al Ghuzlan A, Fassnacht M, Berruti A.: *European Journal of Endocrinol* 2013; 169(3): 263-270.
82. Wooten MD, King DK: *Cancer* 1993; 72(11): 3145-3155.
83. Sabolch A, Feng M, Griffith K, Hammer G, Doherty G, and Ben-Josef E: Adjuvant and definitive radiotherapy for adrenocortical carcinoma. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2011; vol. 80, no. 5, 1477-1484.
84. Donatini G, Caiazzo R, Do Cao Ch, Aubert S, Zerrweck C, El-Kathib Z, Gauthier T, Leteurtre E, Wemeau J, Vantygghem Ch, Carnaille B, Pattou F: Long- Term Survival After Adrenalectomy for Stage I/II Adrenocortical Carcinoma (ACC): A Retrospective Comparative Cohort Study of Laparoscopic Versus Open Approach, *Annals of Surgical Oncology* 2013; 21(1).

Lebenslauf

1 Persönliche Daten

Jolanthe Weiland

Adresse

Auf dem Schnee 34

58313 Herdecke

Geboren am

10.10.1970 in Marienwerder

Familienstand

verheiratet

Kinder

Lennart, geb. 18.06.2003

Tessa Annabelle, geb. 20.03.2006

2 Beruflicher Werdegang

seit 05/2010	Fachärztin für Kinder- und Jugendmedizin, SPZ Hagen
seit 03/2009	Ärztin für Kinder- und Jugendmedizin, SPZ Hagen
07/2001 – 02/2009	Assistenzärztin, Sana-Klinikum Remscheid, Kinderklinik
01/2000 – 06/2001	AIP, Kinderklinik Remscheid-Lennep

3 Schulausbildung

1982 – 1991	Gymnasium, Bochum – Langendreer (Abschluss: Abitur)
1981 – 1982	Grundschule, Bochum – Werne
1979 – 1981	Grundschule, Bochum – Riemke
1977 – 1978	Grundschule, Marienwerder

4 Soziales Jahr

1991 - 1992	Freiwilliges Soziales Jahr, Huyssenstift, Essen
-------------	---

5 Universitäre Ausbildung

05/2010	Facharztprüfung: Fachärztin für Kinder- und Jugendmedizin
04/1992 – 10/1999	Studium der Humanmedizin an der Heinrich-Heine-Universität in Düsseldorf
10/1999	3. Staatsexamen
09/1998	2. Staatsexamen
08/1996	1. Staatsexamen
09/1995	Physikum

Danksagung

Prof. Dr. W.-T. Knoefel, Direktor der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie des Universitätsklinikums Düsseldorf, möchte ich danken für die freundliche Überlassung des Themas.

Prof. Dr. K. Cupisti und Frau Dr. med. A. Lachenmayer danke ich für die Betreuung und fachärztliche Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit.

Meinen Eltern und meinem Mann Jan, die es mir ermöglicht haben, die nötige Zeit einzuräumen, um die Arbeit durchzuführen und zum Abschluss zu bringen, möchte ich ganz herzlich danken und ebenfalls meiner Freundin Heike Trautmann, die mir bei der Arbeit am PC eine große Hilfe gewesen ist.

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere an Eides statt, dass die Dissertation selbständig und ohne unzulässige fremde Hilfe erstellt worden ist und die hier vorgelegte Dissertation nicht von einer anderen Medizinischen Fakultät abgelehnt worden ist.

12.3.2014, Jolanthe Weiland

Unterschrift