

**Aus der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
der Universität zu Lübeck
Direktor: Prof. Dr. med. E. Herting**

**Das adrenokortikale Karzinom
im Kindes- und Jugendalter**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck

- Aus der Medizinischen Fakultät -

vorgelegt von

Kirsten Bleckmann

aus Essen

Lübeck 2010

1. Berichtstatter: Prof. Dr. (MU Budapest) Peter Bucky

2. Berichtstatter: Prof. Dr. med. Dirk Rades

Tag der mündlichen Prüfung: 02.05.2011

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 02.05.2011

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	5
1.1	Definition, Epidemiologie und Ätiologie.....	5
1.2	Klinisches Erscheinungsbild	5
1.3	Histopathologie und Stadieneinteilung	6
1.4	Therapie.....	6
1.5	Prognose und prognostische Faktoren	8
1.6	Zielsetzung und Fragestellung	8
2	Patienten und Methoden.....	9
2.1	Die Therapiestudie GPOH-MET 97.....	9
2.2	Patienten und Dokumentation	9
2.3	Laufzeit und Meldungen	10
2.4	Darstellung des Studienplans für das ACC	10
2.4.1	Präoperative Diagnostik.....	10
2.4.2	Chirurgisches Vorgehen	11
2.4.3	Pathohistologische und molekularpathologische Beurteilung.....	11
2.4.4	Stadieneinteilung	11
2.4.5	Chemotherapie.....	12
2.4.6	Mitotane.....	13
2.4.7	Perkutane Radiatio.....	14
2.5	Methodisches Vorgehen und Auswertung	14
2.5.1	Patientendaten.....	14
2.5.2	Therapie	15
2.5.3	Überleben und prognostische Faktoren	15
2.6	Statistische Methoden	16
3	Ergebnisse	17
3.1	Patientendaten	17
3.2	Pathohistologie und Immunhistochemie.....	20
3.3	Molekularpathologie	21
3.4	Stadium	21
3.5	Therapie.....	22
3.5.1	Operation	22

3.5.2	Chemotherapie.....	24
3.5.3	Mitotane.....	25
3.5.4	Perkutane Radiatio.....	28
3.6	Überlebensanalyse.....	28
4	Diskussion.....	31
4.1	Studie.....	31
4.2	Epidemiologie.....	31
4.3	Pathogenese.....	32
4.4	Symptome.....	33
4.5	Von Symptomen zur Diagnose.....	34
4.6	Histopatholog. Malignitätskriterien zur Differenzierung Adenom vs. Karzinom.....	35
4.7	Immunhistochemie und Molekularpathologie.....	36
4.8	Therapie.....	37
4.8.1	Operation.....	37
4.8.2	Chemotherapie.....	38
4.8.3	Mitotane.....	39
4.8.4	Perkutane Radiatio.....	42
4.9	Prognose.....	43
5	Zusammenfassung.....	47
6	Abkürzungsverzeichnis.....	49
7	Literaturverzeichnis.....	50
8	Anhang.....	61
9	Veröffentlichungen.....	74
9.1	Abstracts.....	74
9.2	Poster.....	74
9.3	Vortrag.....	74
10	Danksagungen.....	75
11	Lebenslauf.....	76

1 Einleitung

1.1 Definition, Epidemiologie und Ätiologie

Das Nebennierenrindenzarzinom (adrenokortikales Karzinom, ACC) ist ein maligner endokriner Tumor (MET). Wie andere maligne endokrine Tumoren im Kindes- und Jugendalter auch tritt es sehr selten auf und hat eine sehr ernste Prognose.

Die kumulative Inzidenz des ACC liegt in Deutschland laut dem Jahresbericht des Kinderkrebsregisters 2006 bei 0,3 / 100.000 Kinder im Alter < 15 Jahre, der Anteil an allen malignen Erkrankungen im Kindesalter beträgt 0,2% (16). Dies ist vergleichbar mit einer jährlichen Inzidenz von 0,3 / 1.000.000 in der Gesamtbevölkerung (5).

Die Erkrankungsgipfel liegen bei 5 Jahren sowie in der 4. und 5. Lebensdekade (94). In der Altersgruppe von Kindern und Jugendlichen zeigt das ACC eine ausgeprägte Mädchenwendigkeit mit einem Verhältnis von Mädchen zu Jungen von 1,2 - 4 : 1 (86, 90).

Die Ätiologie des ACC ist bis heute unklar. Als Risikofaktor gelten adrenale Erkrankungen wie die kongenitale adrenale Hyperplasie oder eine Hemihypertrophie (68, 107). Mutationen im p53-Gen treten in hohem Prozentsatz bei sporadischen ACC auf (84). Weiterhin kommt es häufig zu einem Allelverlust (LOH) des ACTH-Rezeptors. ACTH wirkt als Differenzierungsfaktor, so dass der Verlust dieses Signalwegs eine Entdifferenzierung begünstigt (4, 85). Verschiedene hereditäre Tumorsyndrome gehen mit der Entwicklung von benignen und malignen Nebennierenrindentumoren einher, beispielsweise das Li-Fraumeni-Syndrom oder das Beckwith-Wiedemann Syndrom. Es kommt zu Mutationen eines Tumorsuppressorgens mit konsekutiver Überexpression von IGF II (19, 43, 46, 64, 69, 83). Auch im Rahmen der Multiplen Endokrinen Neoplasie Typ I (MEN I = Wermer-Syndrom) mit einem Allelverlust auf Chromosom 11 (11q13) treten Karzinome der Nebenniere auf (107).

1.2 Klinisches Erscheinungsbild

Klinisch äußert sich das ACC bei Kindern in der überwiegenden Zahl der Fälle durch endokrine Symptome, da das Karzinom in 90 % der Fälle hormonaktiv ist (68, 79, 87, 90). Bei genauer endokrinologischer Funktionsdiagnostik liegt der Prozentsatz hormonaktiver Tumoren noch deutlich höher.

Da das ACC aus allen drei Zonen der Nebennierenrinde hervorgehen kann, können endokrine Symptome wie Virilisierung, Hyperkortisolismus, Feminisierung und Hyperaldosteronismus

einzelnen bzw. kombiniert auftreten. Bei Kindern zeigt sich meistens – anders als bei Erwachsenen – eine Virilisierung mit oder ohne Cushing-Syndrom, demgegenüber treten Feminisierung und Hyperaldosteronismus sehr selten auf (87, 92).

Der klinische Verdacht auf ein ACC bei Kindern wird meistens aufgrund einer sich rasch entwickelnden Endokrinopathie, gelegentlich begleitet von einer abdominellen Symptomatik, geäußert und dann per Bildgebung erhärtet. Bei Diagnosestellung präsentieren sich etwa ein Drittel der Patienten mit einer Metastasierung, hauptsächlich in Leber und Lunge (61).

1.3 Histopathologie und Stadieneinteilung

Die eindeutige pathohistologische Diagnose eines ACC ist in vielen Fällen sehr schwierig, da das biologische Verhalten und das histologische Bild häufig nicht miteinander korrelieren (38, 96). Zeichen einer Malignität sind der Nachweis einer vaskulären oder Kapselinvasion sowie von Fernmetastasen (94). Ohne diese eindeutigen Malignitätszeichen ist die Beurteilung zum Teil sehr schwierig. Zur Dignitätsbestimmung wurden daher verschiedene Klassifikationssysteme als Entscheidungshilfe entwickelt, bei denen histologische Parameter sowie Daten wie Tumorgöße und Gewicht eingeschlossen werden (52, 113, 122). Doch bleibt die Abgrenzung von Adenomen und Karzinomen problematisch.

Für Nebennierentumoren bei Erwachsenen wird eine erhöhte Wahrscheinlichkeit einer Malignität um 10 % pro Zentimeter Tumordurchmesser vermutet (94), dementsprechend ist bei einem Tumor >10 cm zu 100 % ein malignes Verhalten zu erwarten. Für Kinder wurde von Wieneke et al. ein erhöhtes Malignitätsrisiko bei einem Tumorgewicht >400 g und einem Tumordurchmesser >10,5 cm unabhängig vom Alter postuliert (124).

Zuverlässige immunhistochemische Marker konnten bisher nicht als prognostische Faktoren identifiziert werden, lediglich eine Ki67-Positivität >5 % der Tumorzellen spricht eher für ein ACC und gegen ein Adenom (118).

Zur Stadieneinteilung existieren verschiedene Systeme, die Tumorausdehnung sowie Metastasierung einbeziehen. Die am häufigsten verwendete Einteilung ist eine nach Sullivan modifizierte Macfarlane-Klassifikation, die nachgewiesen gut mit der Prognose korreliert (74).

1.4 Therapie

Hinsichtlich der Therapie gibt es aufgrund der Seltenheit dieser Entität weder bei Erwachsenen noch bei Kindern ein etabliertes therapeutisches Vorgehen (68). Die vollständige Tumoresektion ist die wichtigste Maßnahme in einer erfolgreichen Therapie

(87). Bei Kindern mit kleineren lokalisierten Tumoren kann durch alleinige chirurgische Maßnahme die Heilung in etwa 65 – 70% der Fälle erreicht werden (90). Die primär metastasierten und die primär nicht operablen beziehungsweise nicht *in toto* entfernbaren ACC weisen mit einem Gesamtüberleben nach fünf Jahren um 7% eine äußerst schlechte Prognose auf (107).

Die Rolle der Chemotherapie in der Behandlung des ACC im Kindes- und Jugendalter konnte noch nicht sicher geklärt werden, da noch nicht ausreichend Erfahrungen bestehen. Von den klassischen Zytostatika scheinen Cisplatin und Etoposid wirksam. Die Chemotherapiesensitivität ist aber insgesamt mäßig. Dennoch kann aber gelegentlich ein partielles Ansprechen oder gar eine Remission erreicht werden (53, 68, 86, 90, 106, 107). Prospektive Chemotherapie-Studien wurden bisher nur an erwachsenen Patientenkollektiven mit kleinen Fallzahlen durchgeführt (2, 12, 17, 125).

Ein Schwerpunkt der systemischen Therapie ist der Einsatz von Mitotane (o,p'DDD), Isomer eines Insektizids, das zu adrenokortikaler Nekrose führt und somit antihormonell wirkt. Bei Erwachsenen wurde es bereits vielfach eingesetzt, es werden Ansprechraten von 19-35% berichtet (106, 126). Zuletzt konnte eine signifikante Verlängerung des ereignisfreien Überlebens durch Mitotane demonstriert werden (110). Bei Kindern fehlen noch verlässliche Daten, es wurde von Ansprechraten von 30-38% berichtet, teils über komplette Remissionen (76, 92, 106, 107). Um eine therapeutische Wirkung zu erzielen, müssen dosisadaptiert Serumspiegel $> 14 \mu\text{g} / \text{ml}$ erreicht werden (48, 113). Dosislimitierend sind die jedoch meist schwerwiegenden gastro-intestinalen und neurologischen Nebenwirkungen (61, 92).

Die niedrigen Ansprechraten von ACC auf Zytostatika werden zum Teil auf eine Überexpression des multidrug-resistance-Gens (mdr-1) mit konsekutivem Anstieg des als drug-efflux-Transporter wirkenden p-Glykoproteins zurückgeführt (2). Es gibt *in vitro* Daten dafür, dass Mitotane die ‚multidrug resistance‘ partiell aufhebt und daher sinnvoll mit anderen Zytostatika kombiniert werden kann (10, 41).

Die Rolle der perkutanen Radiatio als therapeutische Option wird kontrovers diskutiert, da auch hier bisher keine ausreichenden Daten, insbesondere für Kinder, vorliegen (29, 75). Einige Untersuchungen deuten ein gewisses Ansprechen von ACC auf eine Radiotherapie an, insbesondere in der Prophylaxe von Lokalrezidiven oder der Behandlung von Metastasen (39).

1.5 Prognose und prognostische Faktoren

Die Prognose des ACC im Kindes- und Jugendalter ist sehr unterschiedlich und abhängig vom Stadium bei Diagnosestellung. Das 5-Jahre-ereignisfreie Überleben wird mit 54% angegeben (79), die Gesamtüberlebensrate bei Kindern mit 46%, mit einem deutlichen Unterschied zugunsten jüngerer Patienten (90). Über die Zuverlässigkeit möglicher prognostischer Faktoren liegen unterschiedliche Ergebnisse vor. Doch sicher scheint, dass die Radikalität der Operation von entscheidender Wichtigkeit ist und eine Metastasierung bei Diagnosestellung mit einer sehr schlechten Prognose einhergeht (92, 107). Der Einfluss der Faktoren Alter, Stadium, klinische Hormonaktivität, Tumorgröße und Proliferationsindex Ki67 auf das Überleben wird bisher nicht einheitlich bewertet (13, 52, 79, 86, 90, 103, 105).

1.6 Zielsetzung und Fragestellung

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die im Rahmen der multizentrischen prospektiven Therapiestudie GPOH-MET 97 erworbenen Daten der Patienten mit ACC zu erfassen und auszuwerten. Eine mathematisch-statistische Analyse der Studie erfolgte erstmalig in dieser Dissertation. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung liegen bisher ausschließlich retrospektive Untersuchungen für die pädiatrische Patientenpopulation vor, so dass kein direkter Vergleich der vorliegenden Daten mit anderen Untersuchungen möglich ist, sondern lediglich eine Einordnung in die Literatur auf Grundlage von Fallberichten und retrospektiven Untersuchungen. Bei Ausarbeitung der Ergebnisse soll der Schwerpunkt auf der Frage liegen, ob sich einzelne Faktoren herausarbeiten lassen, die mit einem Überleben der Patienten verknüpft sind und sich somit in Zukunft als prognostische Faktoren eignen könnten. Damit einhergehend wäre eine Überarbeitung der Klassifikation durch Berücksichtigung dieser Überlebens-assoziierten Faktoren anzustreben.

2 Patienten und Methoden

2.1 Die Therapiestudie GPOH-MET 97

Von der Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) werden Therapie- und Therapieoptimierungsstudien für fast alle malignen Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter im gesamten deutschsprachigen Raum durchgeführt. Sie enthalten Protokolle mit Empfehlungen bezüglich Diagnostik, Therapie und Nachsorge, welche durch langjährige medizinische Erfahrung und Auswertung der vorangegangenen GPOH-Studien entstanden sind.

Die Studienzentrale der Therapiestudie für „Maligne endokrine Tumoren im Kindes- und Jugendalter GPOH-MET 97“ befand sich seit Initiierung am 01.04.1998 bis zum 21.02.2008 in der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin der Universität zu Lübeck. Diese interdisziplinäre, multizentrische, nicht randomisierte, stratifizierte und prospektive Therapiestudie erfasste Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren mit Schilddrüsenkarzinomen, Nebennierenrindenzarzinomen, Phäochromozytomen sowie Karzinoiden und führte diese einer nach dem Stand der Erkenntnisse standardisierten Diagnostik und optimierten, risikoadaptierten Therapie und Nachsorge zu. Der Ethikantrag wurde 1997 vor Beginn der Studie von der Ethikkommission der Medizinischen Universität zu Lübeck positiv beurteilt (Aktenzeichen 97-125).

2.2 Patienten und Dokumentation

Kinder und Jugendliche bis zum Alter von 18 Jahren, bei denen die histologisch gesicherte Diagnose eines Nebennierenrindenzarzinoms gestellt wurde, wurden in die Studie aufgenommen. Die Therapie wurde gemäß GPOH-MET 97-Protokoll durchgeführt. Die schriftliche Einwilligung der Patienten bzw. der gesetzlichen Vertreter zur Studienteilnahme liegt sowohl der jeweiligen behandelnden Klinik als auch der Studienzentrale vor.

Sofern die Studienzentrale ausreichend Daten zur Auswertung erhielt, wurden diese Patienten als Protokollpatienten geführt. Patienten mit wesentlicher Vorbehandlung oder Meldung erst beim Auftreten eines Rezidivs galten als Beobachtungspatienten. Patienten, von denen keine Einwilligung vorlag, wurden anonymisiert und ebenfalls als Beobachtungspatienten in der Studie geführt.

Nach Sicherung der Diagnose eines ACC wurden die Daten der Patienten mittels Ersterhebungsbogen, Kopien der OP-Berichte, der pathohistologischen Befunde (Pathologie vor Ort und Referenzpathologie) sowie Kopien der Arztbriefe erhoben. Die Stadieneinteilung

und das therapeutische Vorgehen wurden in Kooperation mit der Studienleitung festgelegt. Im weiteren Verlauf wurde der Zustand des Patienten jährlich durch einen Stuserhebungsbogen von der Studienzentrale abgefragt.

2.3 Laufzeit und Meldungen

In diese Auswertung eingeschlossen wurden Meldungen zwischen 1. April 1998 und 30. September 2006. Im genannten Zeitraum wurden der Studienzentrale 42 Kinder mit ACC gemeldet. Davon wurden 35 als Protokollpatienten und sieben als Beobachtungspatienten geführt, da sie anonymisiert werden mussten oder nicht protokollgerecht behandelt wurden (Tab. 1). Der Follow-up-Zeitraum endete im Oktober 2007.

Tabelle 1. Verteilung der Studienpatienten mit ACC.

ACC insgesamt	42
Protokollpatienten	35 (davon 33 Patienten ausgewertet)
Beobachtungspatienten	7

2.4 Darstellung des Studienplans für das ACC

Für ein standardisiertes diagnostisches und therapeutisches Vorgehen wurde ein *interdisziplinäres Konzept für Diagnostik und Therapie des Nebennierenrindencarcinoms* entwickelt.

2.4.1 Präoperative Diagnostik

Bei klinischem Verdacht auf ACC wurden umfangreiche laborchemische Untersuchungen inklusive endokrinologischer Parameter (Plasma-Testosteron, Östradiol, DHEA, DHEA-S, SHBG, LH und FSH, [Desoxy-] Cortisol, 17-Ketosteroide und 17-OH-Progesteron sowie im Urin Steroidprofil, Cortisol, Aldosteron und 17-Hydrokortikoide) und Tumormarker (NSE, Katecholamine und Chromogranin-A) durchgeführt.

Zur Bestimmung des Primärtumorvolumens und einer möglichen Invasion bzw. Infiltration benachbarter Organe und Gefäße sowie zur Beurteilung der Operabilität wurden bildgebende Maßnahmen (Abdomen-Sonographie, Abdomen-CT /-MRT, eventuell eine i.v. Pyelographie) empfohlen. Von einer präoperativen diagnostischen Punktionszytologie oder Feinnadelbiopsie wurde aufgrund der Gefahr einer Zellverschleppung oder Tumorruptur dringend abgeraten. Bestätigte sich postoperativ histologisch die Diagnose eines ACC, folgten zur Komplettierung des Stagings Skelett-Szintigraphie, Lungen-CT und kraniales CT/MRT.

2.4.2 Chirurgisches Vorgehen

Die Resektion ist die Therapie der Wahl, ausgenommen bei Tumoren, deren Ausmaß eine primäre Resektion nicht zuließ. Zeigte die Bildgebung einen Nebennierenrindentumor, der *in toto* entfernbar schien, sollte auf der betroffenen Seite immer eine totale Adrenalektomie einschließlich der Entfernung des umgebenden Fettgewebes und der regionalen Lymphknoten erfolgen, möglichst ohne Eröffnung des Tumors. Waren verdächtige regionale Lymphknoten vorhanden, mussten sie und Lymphknoten der nächsten Lymphknotenstation entfernt werden. Infiltrierte der Tumor organüberschreitend benachbarte Strukturen, mussten die befallenen Anteile dieser Organe je nach Möglichkeit mit entfernt werden.

Eine intraoperative Tumorruptur wurde protokolliert, hatte jedoch keinen Einfluss auf das weitere postoperative Vorgehen. Bei vollständiger Resektion und nicht vorliegender Metastasierung war keine weitere Therapie notwendig. Bei bereits nachgewiesener Fernmetastasierung wurden die Metastasen vorerst nicht entfernt, um das Ansprechen auf eine adjuvante systemische Therapie beurteilen zu können.

2.4.3 Pathohistologische und molekularpathologische Beurteilung

Die Diagnosestellung sowie die Beurteilung des Resektionsausmaßes erfolgte histologisch gemeinsam durch die örtliche Pathologie und die Referenzpathologie (Kindertumorregister der GPOH, angesiedelt in der Abteilung für Paidopathologie der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel). Die Malignität wurde, unabhängig vom morphologischen Bild, bei Infiltration benachbarter Gewebe (T3 und T4) und / oder bei Vorliegen von Metastasen (M1) als erwiesen angesehen. Bei T1- und T2-Tumoren mit unklarer Dignität wurde eine Malignität angenommen, wenn die histologischen Parameter für eine Malignität sprachen. Dafür wurde in einigen Fällen das Klassifikationssystem nach Weiss eingesetzt (122).

Tumormaterial einiger Patienten wurde zytogenetisch und molekularbiologisch (Dr. I. Loncarevic, Institut für Humangenetik und Anthropologie der Friedrich-Schiller-Universität Jena; Prof. Dr. W. Höppner, Institut für Hormon- und Fortpflanzungsforschung an der Universität Hamburg) untersucht.

2.4.4 Stadieneinteilung

Postoperativ wurde der Tumor entsprechend einer für die Studie modifizierten Klassifikation eingeteilt (Tab. 2). Sie beruht auf einer von Macfarlane entworfenen und von Sullivan modifizierten Klassifikation (74). Da diese Einteilung für erwachsene Patienten entworfen worden war, wurde die Ausdehnung des Primärtumors pädiatrischen Verhältnissen angepasst.

Tab. 2: Für die Studie von der Studienleitung modifizierte Klassifikation der pädiatrischen ACC nach Macfarlane (74).

<u>T</u>	<u>Primärtumor</u>
Tx	Tumor nicht zu beurteilen
T0	Tumor nicht nachweisbar
T1	Tumor <2,5 cm ohne Infiltration benachbarter Gewebe
T2	Tumor ≥2,5 cm ohne Infiltration benachbarter Gewebe
T3	Tumor im umgebenen Fettgewebe und/oder in Nierenvene
T4	Tumorinfiltration benachbarter Organe
<u>N</u>	<u>Lymphknoten</u>
Nx	Regionaler Lymphknotenbefall nicht beurteilbar
N0	Regionaler Lymphknotenbefall nicht nachweisbar
N1	Regionale Lymphknotenmetastase(n)
<u>M</u>	<u>Fernmetastase(n)</u>
Mx	Fernmetastasierung nicht beurteilbar
M0	Keine Fernmetastase(n) nachweisbar
M1	Fernmetastase(n) nachweisbar
<u>Stadium</u>	
I	T1 N0 M0
II	T2 N0 M0
III	T1-2 N1 M0, T3 N0 M0
IV	T4 N0 M0, T3-4 N1 M0, alle M1-Tumoren

2.4.5 Chemotherapie

Eine systemische zytostatische Therapie des ACC war indiziert:

- in allen Tumorstadien bei inkompletter Resektion;
- bei nachgewiesenen Metastasen, auch bei Lymphknotenmetastasen;
- präoperativ bei primär inoperablen Tumoren nach Diagnosesicherung durch Biopsie.

Das Chemotherapie-Schema der Studie ist in Abb. 1 dargestellt. Ein Zyklus besteht aus zwei Blöcken (NN-I und NN-II) mit insgesamt fünf Zytostatika. Von einer Randomisierung wurde abgesehen, da die zu erwartende geringe Patientenzahl dies nicht zuließ und die Vorenthaltung einer möglicherweise effektiven Therapie-Variante unethisch erschien. Die systemische Therapie wurde im Studienprotokoll entsprechend des Stadiums stratifiziert (Abb. 2).

Block NN-I	Tag	1	2	3	4	5	6	7	8	
Vincristin		x							x	1,5 mg / m ² / die i.v. im Bolus
Ifosfamid		x	x	x	x	x				1000 mg / m ² / die i.v.
Adriamycin			x		x					35 mg / m ² / die i.v.
Block NN-II										
Carboplatin		x	x	x	x	x				100 mg / m ² / die i.v.
Vepesid		x	x	x	x	x				125 mg / m ² / die i.v.

Vincristin max. 2 mg / Dosis, Anfang eines neuen Blockes nach hämatologischer Regeneration und in stabilem Allgemeinzustand (Regelintervall 21 Tage)

Abb. 1: Chemotherapie-Schema nach GPOH-MET 97-Studienprotokoll.

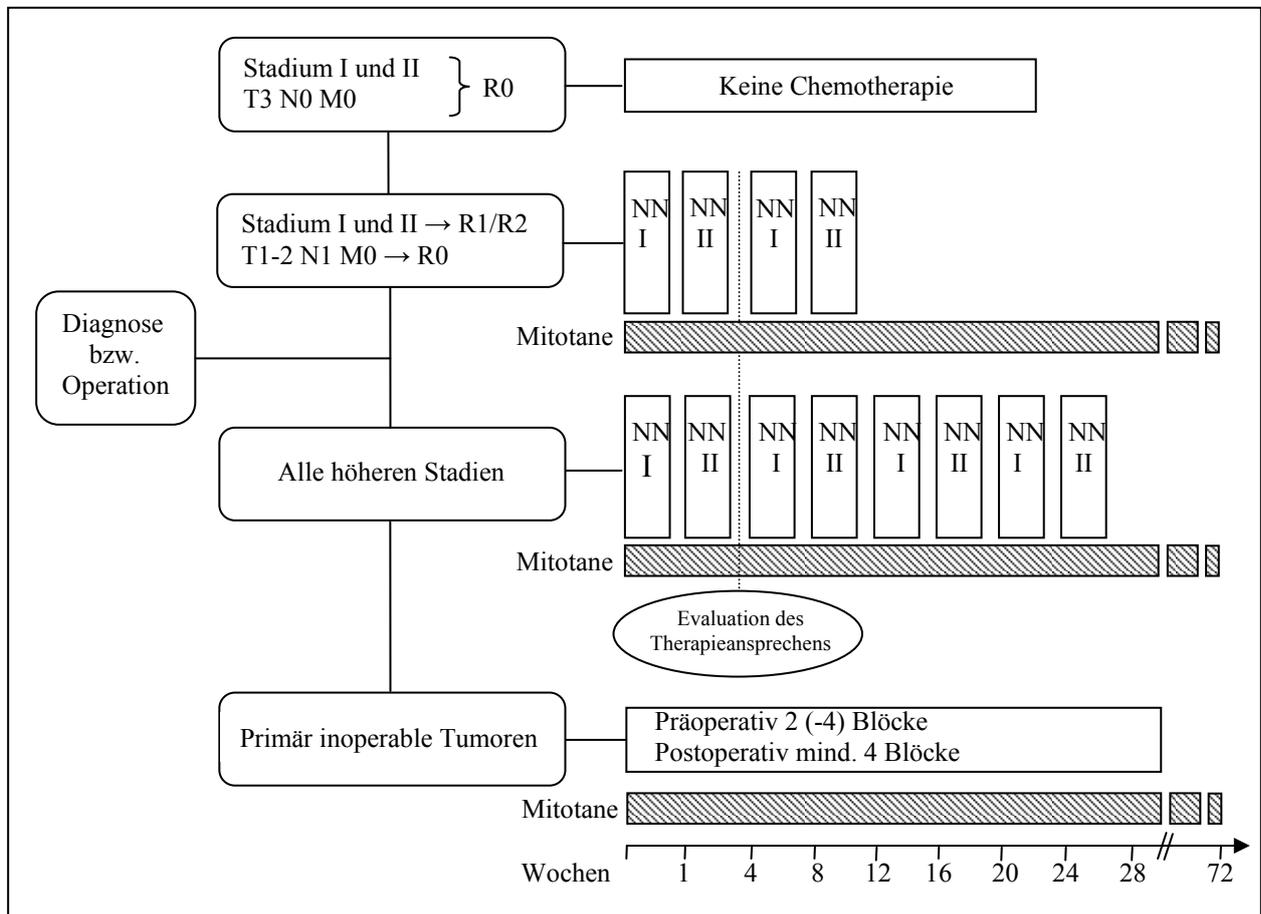


Abb. 2: Therapieplan für das ACC im Studienprotokoll der GPOH-MET 97-Studie.

2.4.6 Mitotane

Mitotane (Lysodren®) war parallel zur Chemotherapie und darüber hinaus über einen Zeitraum von 9 (inkomplette Resektion, Stadium III) bzw. 18 Monaten (Stadium IV) vorgesehen. Die Dosierung erfolgte einschleichend, altersentsprechend und Serumspiegeladaptiert. Angestrebt wurde ein Serumspiegel >14 µg / ml und empfohlen ein Serumspiegel

zwischen 23 und 25 µg / ml. Die Spiegelmessungen wurden in regelmäßigen Abständen durchgeführt und sollten standardisiert acht Stunden nach der Einnahme erfolgen. Aufgrund der unter dieser Therapie auftretenden Nebennierenrindeninsuffizienz ist eine ausreichend hohe Gluko- und Mineralokortikoid-Substitution notwendig.

2.4.7 Perkutane Radiatio

Als weitere adjuvante Therapie-Variante war eine externe lokale perkutane Bestrahlung indiziert bei inoperablem Primärtumor/Metastasen oder einer R1/2-Resektion des Primärtumors. Die Applikation einer Gesamtdosis von 45 Gy auf den Primär- oder Resttumor und die paraaortalen Lymphknoten bzw. auf das lokale Rezidiv und eine Dosis von 30,6 - 39,6 Gy (je nach Lage) auf Fernmetastasen oder das Tumorbett und die Lymphabflusswege nach R1-Resektion wurde empfohlen.

2.5 Methodisches Vorgehen und Auswertung

2.5.1 Patientendaten

Es wurden epidemiologische Daten wie Alter bei Diagnosestellung, Geschlecht und Seitenlokalisation untersucht. Weiterhin wurden die Symptome sowie der Zeitraum zwischen dem ersten Auftreten Erkrankungs-assoziiertes Symptome und der definitiven histologischen Diagnosesicherung evaluiert.

Die endokrinen Symptome, die die Patienten aufwiesen, wurden eingeteilt in „virilisierend“, „feminisierend“, „gemischt cushingoid-virilisiert“ und „gemischt virilisierend-feminisierend“. Als „virilisierend“ wurde bei Jungen eine prämatüre Pubarche und Penishypertrophie und bei Mädchen Klitorishypertrophie, Hirsutismus, Seborrhoe/Akne mit/und sekundäre(r) Amenorrhoe bezeichnet. „Cushingoid“ lag vor bei Stammfettsucht, Vollmondgesicht, Stiernacken, Wachstumsstillstand, Hypertonie und Striae distensae der Haut. Eine Feminisierung war bei männlichen präpubertären Patienten durch Ausbildung einer Gynäkomastie bzw. Hodenatrophie und spärliche Sekundärbehaarung bei postpubertären Kindern, bei weiblichen Patienten durch prämatüre Thelarche definiert. Anhand der Hormonparameter konnte die laborchemische Hormonaktivität der ACC bestimmt werden. Die Auswertung der histologischen Daten von lokaler und Referenzpathologie wurde anhand modifizierter Malignitätskriterien nach Saeger unternommen (91). Die Häufigkeit der Stadien wurde untersucht und in Relation zu den epidemiologischen Parametern zur Überprüfung eines etwaigen Zusammenhangs gesetzt.

2.5.2 Therapie

Die Operationsberichte wurden in Hinsicht auf das Resektionsausmaß, den Befall des Gefäßsystems und die Häufigkeit von intraoperativen Tumorrupuren untersucht. Eine komplette Resektion wurde als R0 bezeichnet, eine mikroskopisch inkomplette Resektion als R1 und eine makroskopisch inkomplette Resektion als R2 eingestuft. Auch wurden anhand der Operationsberichte Größe und Gewicht der Tumoren ermittelt.

Chemo- und Mitotane-Therapie bzw. perkutane Radiatio wurden bezüglich Indikation, Zeitraum, protokollgerechter Durchführung, Nebenwirkungen und Ansprechen untersucht. Hinsichtlich Mitotane wurden zusätzlich die Serumspiegel evaluiert.

Ein Ansprechen auf die Chemotherapie konnte bei makroskopisch inkomplett resezierten Tumoren (R2), bei einer neoadjuvanten Therapie und beim Vorliegen von Metastasen beurteilt werden. Ein gutes Ansprechen wurde definiert als deutlicher Rückgang ($\geq 50\%$) bis zum völligen Verschwinden der Neoplasie bzw. der Metastase in der bildgebenden Diagnostik bzw. als nekrotischer Tumor (Nekrosen $\geq 90\%$) nach neoadjuvanter Chemotherapie. Ein Nicht-Ansprechen war definiert als Zunahme oder fehlender Rückgang der Neoplasie. Eine Beurteilung des Ansprechens war nicht möglich, wenn eine R0- bzw. R1-Resektion mit Metastasektomie vorlag, da durch Bildgebung kein Ansprechen des Tumors bewertet werden konnte, sowie in Fällen, in denen nicht protokollgerecht therapiert worden war oder keine ausreichenden Daten zur Auswertung vorlagen.

2.5.3 Überleben und prognostische Faktoren

Der Verlauf der Erkrankung wurde aus den Statusbögen und Arztbriefen ermittelt und der aktuelle Zustand der Patienten regelmäßig bei den behandelnden Kliniken erfragt. Der Zustand wurde als erste komplette Remission (first complete remission, 1. CR), zweite komplette Remission bei voller Remission nach 1. Rezidiv (2. CR), Progression (progressive disease, PD), Erkrankungs-assoziiierter Tod (death of disease, DOD) und Tod aus anderer Ursache (death of other cause, DOOC) definiert. War der Patient der Nachsorge entgangen, wurde er als ‚lost to follow-up‘ (LFU) gewertet.

Anhand dieser Daten wurden Gesamtüberleben (overall survival, OS) sowie ereignisfreies Überleben (event-free survival, EFS) der Patienten berechnet. Das Gesamtüberleben wird vom Zeitpunkt der definitiven Diagnosestellung bis zum Datum des Todes berechnet. Die Wahrscheinlichkeit des ereignisfreien Überlebens (EFS) reicht vom Zeitpunkt der definitiven Diagnosestellung bis zum Datum des Ereignisses, welches als Versagen der Therapie

(„nonresponse“), lokales oder systemisches Rezidiv nach Erreichen einer Remission, Tod oder Zweitmalignom definiert war.

Es wurden epidemiologische, klinische, Pathohistologie- und Therapie-Daten mit dem Überleben der Patienten korreliert, um einen möglichen Nutzen als prognostischen Marker zu evaluieren.

2.6 Statistische Methoden

Aufgrund der Seltenheit von ACC im pädiatrischen Kollektiv war eine Berechnung der statistischen Signifikanz mittels etablierter Methoden nur eingeschränkt möglich. Daher muss die vorliegende Untersuchung eher als eine erweiterte Fallserie angesehen werden.

Zur Auswertung der Patientendaten wurden normalverteilte Daten als Mittelwert +/- Standardabweichung, nicht-normalverteilte Werte durch Median angegeben.

Die Darstellung der Parameter in graphischer Ansicht erfolgte rechnergestützt mit Einsatz des Programms Microsoft Excel. Die statistische Auswertung der Patientendaten erfolgte mit Hilfe des Statistikprogramms SPSS (Version 14, SPSS Inc. Chicago Illinois).

Die Überlebenskurve der Patienten wurde nach dem von Kaplan-Meier beschriebenen Verfahren kalkuliert. Patienten, die zum Ende des Beobachtungszeitraumes noch lebten, wurden zensiert. Patienten, deren Status am Ende des Beobachtungszeitraums unbekannt war, wurden zum Zeitpunkt der letzten Beobachtung zensiert. Unterschiede bezüglich der Überlebenszeiten wurden mittels Log-Rank-Test auf Signifikanz geprüft. Ein Unterschied gilt als signifikant bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0.05$. Das Verhältnis von Tumorgröße und -gewicht, als auch von Patientenalter zur Überlebenszeit wurde mittels Cox Regression berechnet.

Im Rahmen dieser Dissertation erfolgte zum ersten Mal eine mathematisch-statistische Analyse der Therapiestudie GPOH-MET 97.

3 Ergebnisse

3.1 Patientendaten

Im Zeitraum vom 1. April 1998 bis 30. September 2006 wurden in die Studie 42 Patienten <18 Jahre mit ACC aus 24 onkologischen Zentren des deutschsprachigen Raumes aufgenommen. Von diesen 42 wurden sieben Kinder als Beobachtungspatienten geführt, 35 wurden protokollgerecht therapiert (Abb. 3). 33 dieser 35 Patienten konnten in die Auswertung eingeschlossen werden, die verbleibenden zwei Patienten wurden erst kurz vor Ende des Zeitraums gemeldet, so dass kaum Daten vorlagen.

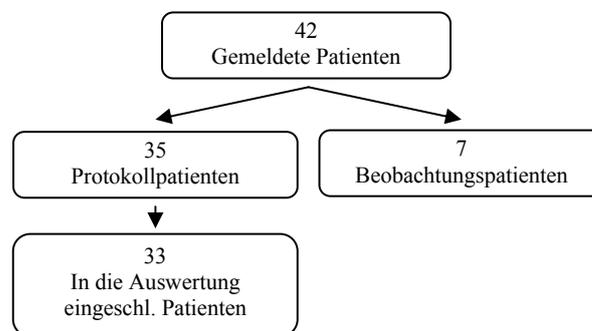


Abb. 3: Flussdiagramm der Anzahl der in der Studie zwischen dem 1. April 1998 und dem 30. September 2006 gemeldeten und ausgewerteten Patienten.

Die wichtigsten Daten der 33 Patienten sind in Tab. 13 im Anhang dargestellt. 23 der 33 ausgewerteten Patienten waren Mädchen und zehn Jungen, entsprechend einem Verhältnis von 2:1. Die Altersverteilung bei Diagnosestellung ist in Abb. 4 dargestellt, das Alter beträgt im Mittel 82 Monate ($\pm 53,3$ Monate) und im Median 70 Monate. Der jüngste Patient war bei Diagnosestellung 3 Monate alt, der älteste Patient 17 Jahre.

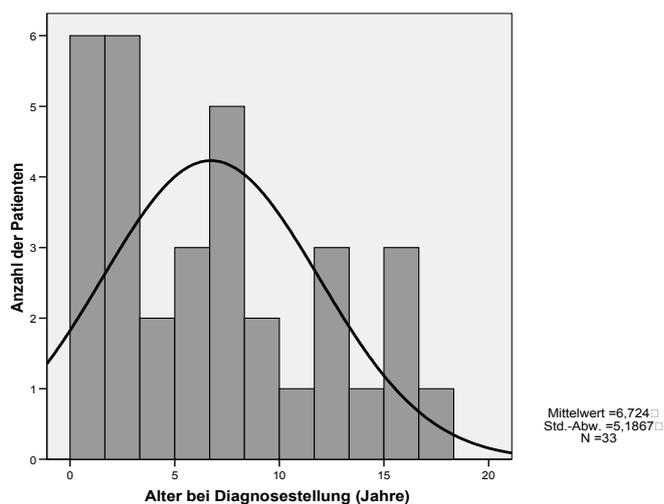


Abb. 4: Alter der 33 Studienpatienten bei Diagnosestellung.

Der Zeitraum bis zur Diagnosestellung lag im Median bei 3 Monaten (0-60 Monate). Bei neun der 33 Patienten kam es zu einer Verzögerung der Diagnosestellung aufgrund einer anfänglichen Fehldiagnose (Tab. 3). Beispielsweise hat man zweimal zunächst die Diagnose eines Late-onset AGS gestellt und dahingehend behandelt oder bei zwei Patienten wurde bei Vorliegen von Lungenmetastasen eine Miliartuberkulose vermutet. Bei vier Patienten bestand vorerst der Verdacht auf das Vorliegen eines anderen malignen abdominalen Tumors. Bei drei dieser Kinder wurde eine der angenommenen Tumorart entsprechende Chemotherapie begonnen und bis zur Diagnosestellung des ACC durchgeführt.

Tab. 3: Initiale Fehldiagnosen des ACC.

Pat.	Alter bei Diagnosestellung (Jahre)	Fehldiagnostiziert als -	Zunächst andere Chemotherapie appliziert	Verzögerung der Diagnosestellung
1	14	Miliartuberkulose	-	Tage
2	9	unbekannt	-	18 Monate
3	0,4	Late-onset AGS / Neuroblastom	+	2 Wochen
4	10,9	Maligner Rhabdoidtumor	+	2 Wochen
5	5,9	Nephroblastom	+	4 Wochen
6	2,2	Late-onset AGS	-	27 Monate
7	7,1	unbekannt	-	48 Monate
8	11,7	Miliartuberkulose	-	Tage
9	8,4	Phäochromozytom	-	3 Wochen

Der Zeitraum bis zur Diagnosestellung zeigt in Bezug auf die Hormonaktivität des Tumors einen gewissen Unterschied: Bei hormonell aktiven Tumoren beträgt er im Median 4 Monate, bei inaktiven Tumoren 1,4 Monate. Die Spannweite der Anamnesedauer ist bei klinischer Hormonaktivität deutlich weiter (Abb. 5). Hier zeigt sich ein großer Unterschied zwischen

den Geschlechtern. Während das Verhältnis zwischen Vorliegen einer Virilisierung und einem Ausbleiben virilisierender Symptome bei den Geschlechtern in etwa gleich ist, lag die durchschnittliche Dauer bis zur Diagnosestellung bei Jungen mit einer Virilisierung bei 9,5 Monaten, bei Mädchen mit einer Virilisierung bei 3 Monaten.

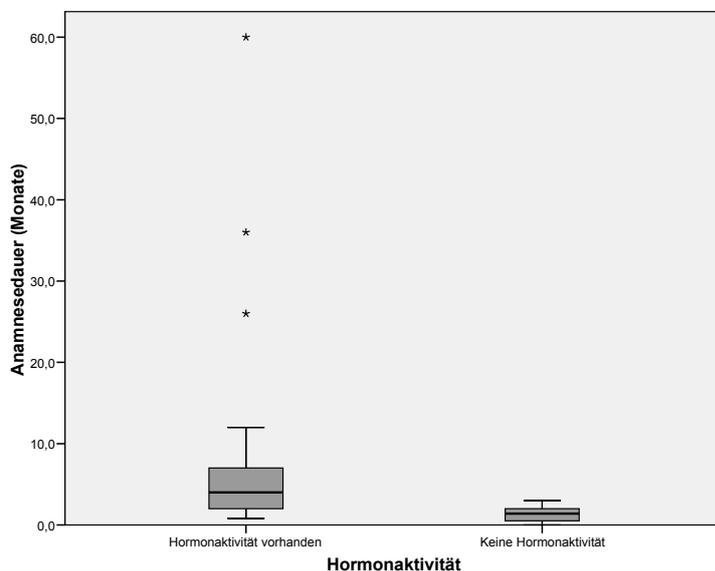


Abb. 5: Boxplot-Darstellung der klinischen Hormonaktivität in Abhängigkeit von der Anamnesedauer (Monate), n = 31, da bei zwei Patienten keine Angaben zur klinischen Hormonaktivität bzw. Anamnesedauer vorliegen.

19 der 33 Karzinome waren in der rechten Nebennierenrinde lokalisiert, 14 in der linken. Es zeigte sich keine geschlechtsspezifische Seitenpräferenz (Tab. 4). Bei keinem der Patienten trat ein beidseitiges Karzinom auf.

Tab. 4: Seitenlokalisierung in Bezug auf das Geschlecht bei Diagnosestellung.

Geschlecht	Seitenlokalisierung	
	rechts	links
männlich	6	4
weiblich	13	10
gesamt	19	14

Bei der körperlichen Untersuchung zeigten sich bei 28 von 33 Patienten klinische endokrine Symptome, bei 25 Kindern führten diese auch zur ärztlichen Vorstellung (Tab. 14, s. Anhang). Bei der überwiegenden Anzahl der Patienten (27 von 28) waren dies Zeichen einer Virilisierung, bei zwölf dieser 27 Patienten in Kombination mit Zeichen eines Cushing-Syndroms, bei einem Kind in Kombination mit Zeichen einer Feminisierung. Bei einem weiteren Patienten lagen isoliert Zeichen einer Feminisierung vor, es trat kein Cushing-Syndrom auf. Bei fünf Patienten waren in der körperlichen Untersuchung keine Anzeichen einer endokrinen Aktivität nachzuweisen. Die unspezifischen Symptome, überwiegend

abdomineller Art, traten bei sechs der 33 Patienten auf und stellten in drei Fällen den Vorstellungsgrund dar. Bei zehn von 22 Patienten bestand bei der Erstuntersuchung ein palpabler Tumor. 8 von 17 Patienten hatten bei Aufnahme einen arteriellen Hypertonus. Eine laborchemisch erhöhte Hormonaktivität war bei insgesamt 30 Patienten nachzuweisen, dies waren einzelne oder kombinierte Erhöhungen von DHEA / DHEAS (n=24), Testosteron / Dihydrotestosteron (n=21) und 17-OHP (n=13).

3.2 Pathohistologie und Immunhistochemie

Pathohistologische Untersuchungsbefunde wurden von allen 33 Patienten erhoben, es lagen 32 der 33 Befunde zur Auswertung vor. Die histologischen Berichte wurden nach den aus Tab. 15 (s. Anhang) ersichtlichen Kriterien ausgewertet. Die Größe der Tumoren ist sehr variabel, der Durchmesser betrug 2,3 bis 17 cm, im Mittel 8,9 cm. Zwischen Tumorgröße und dem Alter des Patienten besteht eine signifikante Korrelation ($p = 0,005$). Während die Größe im Alter von einem Jahr im Mittel bei 7 cm liegt, zeigt sich im Alter von 16 Jahren ein durchschnittlicher Durchmesser von 13 cm (Abb. 6).

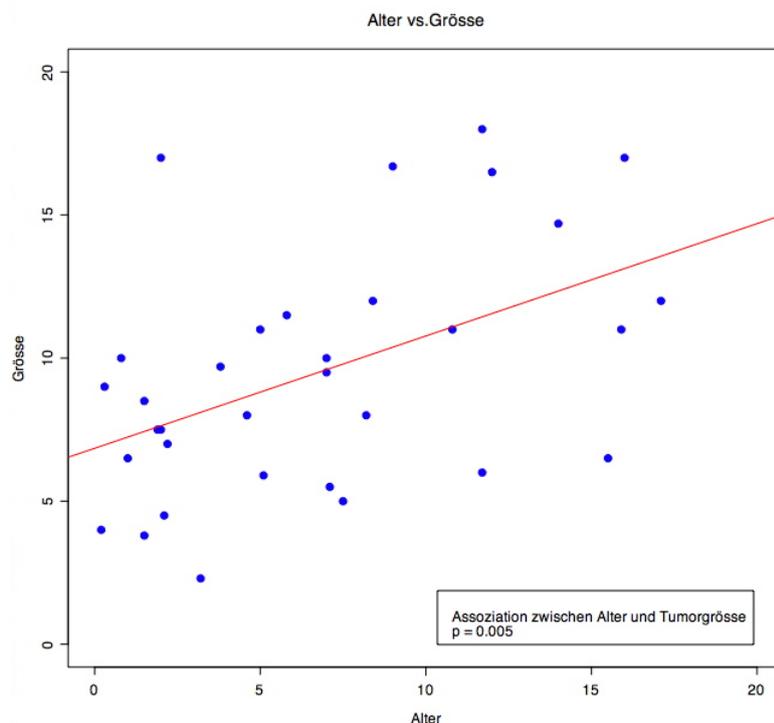


Abb. 6: Tumorgösse (cm) im Verhältnis zum Alter der Patienten bei Diagnosestellung (Jahre) mit Trendlinie, n = 33.

Eosinophile Zellen waren, in unterschiedlicher Ausprägung, in allen Tumoren vorhanden, während sich breite Kollagenfasern lediglich bei sechs von 13 Präparaten feststellen ließen.

Auch ein diffuses Wachstumsmuster war meist nicht eindeutig feststellbar, die Zellverbände wurden überwiegend als solide beschrieben.

Als Malignitätszeichen war eine Gefäßinvasion in 16 von 23 Fällen zu beobachten, eine Kapselinvasion in 18 von 27 Präparaten. Nekrosen des Tumorgewebes waren in 24 von 29 Präparaten zu beobachten, jedoch in sehr unterschiedlicher Ausprägung. Ein pleomorphes histologisches Bild wurde bei 21 von 23 Patienten beschrieben.

Bei 28 von 29 Präparaten traten Atypien der Zellkerne auf, meist in Form einer Kernhyperchromasie. Die Nukleoli wurden bei 17 von 19 Patienten als prominent beschrieben und bei zwei Kindern lagen mehrere Nukleoli pro Kern vor. Die Mitoserate zeigte sich sehr variabel zwischen 0 und teilweise deutlich über $> 10 / 10$ HPF, insgesamt waren bei 17 von 32 Patienten zahlreiche Mitosen vorhanden, die häufig als atypisch beschrieben wurden.

Die Expression des Proliferationsmarkers Ki67 bestimmte man bei 27 Patienten. Bei 23 Patienten zeigte sich ein prozentualer Anteil der Ki67-Positivität $> 5\%$, während bei vier Patienten die Expression $< 5\%$ lag. Der Grad der Expression war insgesamt sehr unterschiedlich mit einer Spanne von wenigen Prozent bis $> 40\%$.

3.3 Molekularpathologie

Befunde molekularpathologischer Untersuchungen liegen von sieben Patienten vor (Tab. 5). Es wurden Mutationen im p53-Gen, sowie im MEN1-Gen untersucht. Bei drei von sechs Kindern zeigte sich eine Mutation im p53-Gen. Eine Mutation im MEN1-Gen konnte bei keinem von vier untersuchten Kindern nachgewiesen werden.

Tab. 5: Ergebnisse der molekularpathologischen Untersuchungen, durchgeführt bei insgesamt sieben Patienten. Untersucht wurden Mutationen im p53-Gen und im MEN1-Gen.

Patienten	p53	MEN1
1	nein	nein
2	nein	nein
3	nein	nein
4	Mutation	nicht durchgeführt
5	Mutation	nicht durchgeführt
6	Mutation	nicht durchgeführt
7	nicht durchgeführt	nein

3.4 Stadium

Bei Diagnosestellung lag bei 14 Kindern ein Tumor im Stadium I oder II vor, 19 Patienten präsentierten sich im Stadium III oder IV (Tab. 6). Davon hatten sieben Kinder einen T4-Tumor, bei 10 der 33 Patienten hatte der Tumor bei Diagnosestellung bereits metastasiert.

Eine Infiltration der umgebenen Gefäße war bei 10 von 33 Kindern zu beobachten, bei neun Patienten war die V. cava betroffen und bei einem Patienten die V. renalis.

Dies entspricht nach Luton et al. bei 16 Kindern einer lokalen Erkrankung, bei sieben Patienten einer regionalen und bei zehn Kindern einer systemischen Erkrankung (73).

Tab. 6: Tumorstadien der 33 Patienten entsprechend der für diese Studie modifizierten Macfarlane-Klassifikation (74).

I	1 / 33
II	13 / 33
III	7 / 33
IV	12 / 33

Trennt man das Tumorstadium nach Alter bei Diagnosestellung auf, zeigt sich, dass jüngere Patienten, entsprechend des Medians des Alters bei Diagnosestellung, sich überwiegend in niedrigeren Stadien präsentierten, während bei älteren Kindern vorwiegend fortgeschrittene Erkrankungen vorlagen (Tab. 7).

Tab. 7: Tumorstadien getrennt nach Alter der Patienten (70 Monate entsprechen dem Median des Alters bei Diagnosestellung der Patienten).

Stadium	< 70 Monate	≥ 70 Monate
I	1	0
II	8	5
III	5	2
IV	2	10
Gesamt	16	17

3.5 Therapie

3.5.1 Operation

30 Studienpatienten wurden einer primären Resektion unterzogen. Bei drei Patienten lag ein Ausmaß des Tumors vor, das trotz neoadjuvanter Chemotherapie keine Resektion zuließ, so dass lediglich eine explorative Laparotomie mit Biopsie durchgeführt wurde. Sie verstarben drei bis 16 Monate nach Diagnosestellung.

24 der 30 Karzinome konnten primär vollständig reseziert werden. Bei jeweils drei Kindern verblieb ein mikroskopischer oder makroskopischer Resttumor (Tab. 8). Das Resektionsausmaß ist abhängig vom Stadium: eine R0-Resektion konnte überwiegend bei Patienten im Stadium I / II erreicht werden, während eine R2-Resektion bzw. explorative Laparotomie ausschließlich im Stadium IV auftrat (Abb. 7).

Tab. 8: Resektionsausmaß der 33 Patienten (R0: komplette Resektion, R1: mikroskopisch inkomplette Resektion, R2: makroskopisch inkomplette Resektion, PE: Probeentnahme).

R0	24 / 33
R1	3 / 33
R2	3 / 33
Explorative Laparotomie mit PE	3 / 33

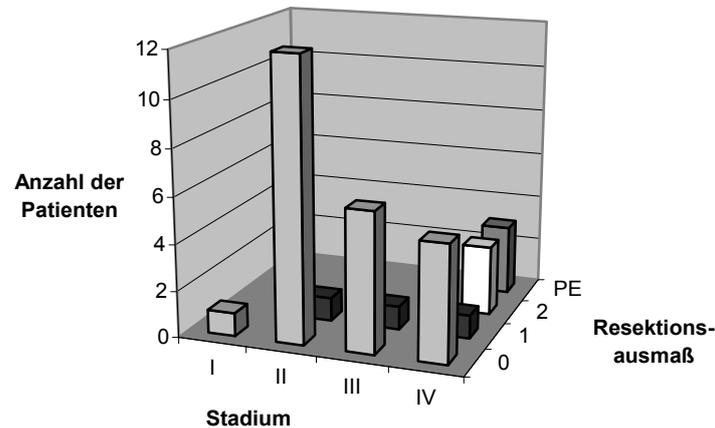


Abb. 7: Resektionsausmaß in Abhängigkeit vom Stadium, n = 33.

In 10 von 26 Operationen kam es zu einer intraoperativen Tumorrupitur. Hier besteht ebenfalls eine Abhängigkeit vom Stadium: Während in den Stadien I bis III lediglich bei 4 von 19 Patienten eine Ruptur auftrat, kam es bei 6 von 7 Patienten im Stadium IV zu einer intraoperativen Ruptur (Abb. 8). Bei zehn der 33 Kinder bestand eine Beteiligung der V. renalis und/oder V. cava in Form eines Tumorthrombus oder einer Infiltration der Gefäßwand.

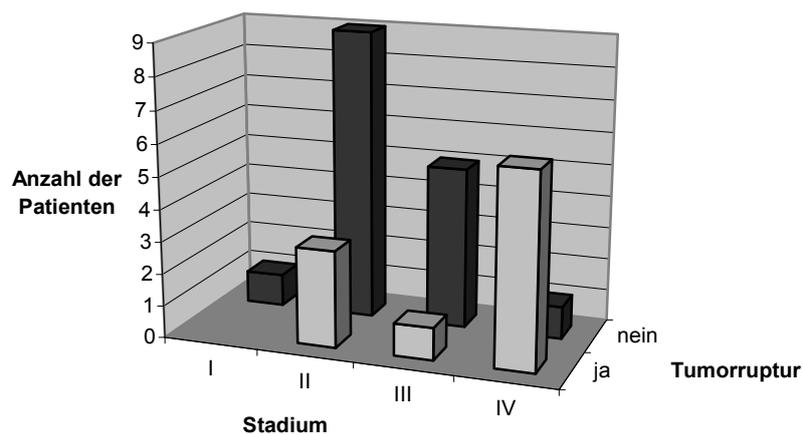


Abb. 8: Intraoperative Tumorrupitur in Abhängigkeit vom Stadium, n = 26, da bei sieben Patienten keine Daten bezüglich einer Tumorrupitur vorliegen.

3.5.2 Chemotherapie

Die Indikation zur Chemotherapie stellte sich bei 22 der 33 Protokollpatienten. Unter den 22 Patienten befanden sich fünf mit einem Stadium II-Tumor. Bei drei dieser Patienten führte man die zytostatische Therapie nach Auftreten eines Rezidivs durch. Bei einem Patienten traf man gemeinsam mit der Studienleitung eine individuelle Entscheidung für die Chemotherapie, da bei einer R0-Resektion eine ausgedehnte intraoperative Tumorrupturn auftrat. Bei einem weiteren Kind konnte trotz T2-Tumors primär lediglich eine Tumorteilentfernung erfolgen, so dass man sich im Anschluss protokollgerecht zur Durchführung der adjuvanten Chemotherapie entschloss. Ebenso bestand bei einem Stadium III-Tumor keine protokollgemäße Indikation zur Chemotherapie, jedoch wurde trotz kompletter Resektion bei einem T3 N0 M0-Tumor mit Tumorzapfen in der V. cava individuell dahingehend entschieden.

Drei der 22 Patienten waren bereits chemotherapeutisch vorbehandelt. Ein Patient wurde zunächst bei Verdacht auf einen malignen Rhabdoidtumor mit Vincristin, Cyclophosphamid und Actinomycin-D behandelt. Ein weiterer Patient erhielt aufgrund des Verdachtes auf ein Neuroblastom eine dreitägige Therapie mit Vincristin, Cyclophosphamid und Doxorubicin und der dritte vorbehandelte Patient wurde aufgrund eines vermuteten Nephroblastoms über vier Wochen mit Vincristin und Actinomycin-D therapiert.

Bei 13 der 22 Patienten war es möglich, die Chemotherapie protokollgerecht durchzuführen, bei neun Patienten wich man vom Protokoll ab. Es handelte sich um Dosisreduktionen oder einen vorzeitigen Abbruch eines NN-Blocks aufgrund der Toxizität.

Insgesamt verabreichte man 125 Blöcke, davon 66 NN I- und 59 NN II-Blöcke. Acht Patienten wiesen eine recht gute Therapieverträglichkeit auf, bei den übrigen Kindern kam es zu ausgeprägten Chemotherapie-assoziierten Beschwerden. Die Therapie musste in vier Fällen aufgrund nicht mehr tolerierbarer Toxizität vorzeitig beendet werden. Bei drei Kindern wurde die Chemotherapie nach 3 / 7 / 7 Blöcken aufgrund eines fehlenden Ansprechens nicht fortgeführt, bei einem Patienten lehnten die Eltern die Fortführung der zytostatischen Therapie nach 2 Blöcken ab. Therapie-assoziierte Todesfälle ließen sich nicht beobachten.

Das Ansprechen auf die Chemotherapie war bei 15 der 22 Kinder evaluierbar (Abb. 9, Tab. 16). Die übrigen sieben Patienten waren entweder im Rahmen anderer Protokolle vorbehandelt oder es lag eine unzureichende Datenlage vor bzw. es waren nicht protokollgerechte Therapien oder eine R1-Resektion mit gleichzeitiger Metastasektomie durchgeführt worden, so dass kein messbarer Residualtumor verblieben war, anhand dessen das Ansprechen hätte bewertet werden können.

Bei acht der 15 evaluierbaren Patienten konnte initial ein gutes Ansprechen festgestellt werden. Vier dieser acht Kinder befinden sich derzeit in anhaltender Remission. Bei zwei Kindern kam es zu einer partiellen Remission unter neoadjuvanter Chemotherapie, an die sich eine R0-Resektion anschließen konnte. Bei einem Patienten kam es zur kompletten Remission der als Rezidiv aufgetretenen hepatischen Filiae, bei einem weiteren Kind kam es zu einer kompletten Remission bei lokalem Rezidiv.

Bei den anderen vier der acht Patienten kam es nach initialer partieller Remission unter Chemotherapie zu einem Progress der Erkrankung, in je zwei Fällen bei primärer Therapie (T3 M1 + R2; T2 M1 + R0, neoadjuvant) und bei Rezidiv-Therapie.

Bei sieben der chemotherapeutisch behandelten Patienten konnte kein Ansprechen auf die medikamentöse Therapie beobachtet werden. Daraufhin wurden vier Kinder nach einem anderen Schema therapiert, verstarben jedoch trotz dieser Therapie-Versuche.

Fünf der 22 zytostatisch behandelten Kinder erhielten bei primär inoperablem Tumor eine neoadjuvante Chemotherapie gemäß Studienprotokoll. Im Anschluss konnte bei drei dieser Patienten eine vollständige Tumorexstirpation vorgenommen werden, in zwei Fällen kam es zu keinem Ansprechen des Tumors auf die neoadjuvante Therapie.

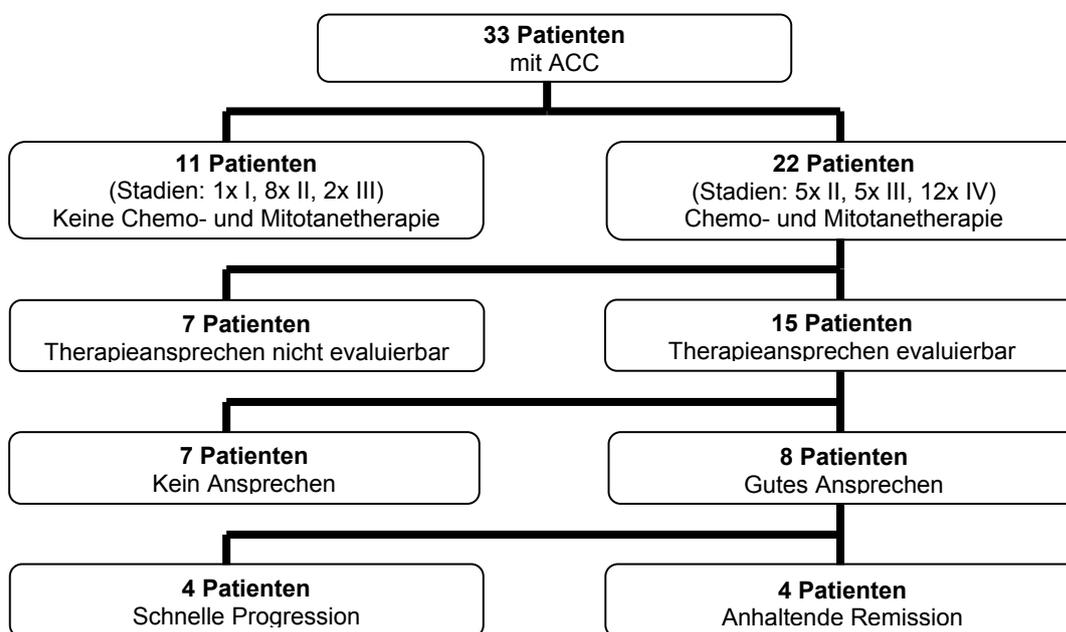


Abb. 9: Flussdiagramm des Therapieansprechens der 22 chemotherapeutisch behandelten Patienten.

3.5.3 Mitotane

20 der 33 Patienten erhielten Mitotane in Kombination mit der Chemotherapie. Sie befanden sich überwiegend in fortgeschrittenen Stadien (Tab. 9).

Tab. 9: Stadien der 33 Patienten aufgeteilt nach Mitotane-Gabe.

Mitotane	Stadium				
	I	II	III	IV	
ja	0	5	5	10	20
nein	1	8	2	2	13
	1	13	7	12	33

Im Mittel wurde Mitotane über einen Zeitraum von 6,6 Monaten (+/- 3,7 Monate) verabreicht (1 Woche – 19 Monate). Serum-Spiegelbestimmungen liegen von 18 der 20 Patienten vor. Allerdings ist die Anzahl der vorliegenden Werte recht unterschiedlich. Teilweise liegen nur einzelne Werte vor, teilweise die Spiegelbestimmungen während des gesamten Verlaufs der Therapie. Abb. 10 zeigt die Spiegelverläufe von 15 dieser 18 Patienten, da nur bei ihnen ausreichende Daten zur Abbildung vorlagen. Bei 11 von 18 Patienten wurden Serumspiegel über dem angestrebten Grenzwert von 14 µg / ml erreicht, von denen wiederum sieben den empfohlenen Bereich von >23 – 25 µg / ml erreichten. Im Mittel betrug der Zeitraum, in dem die Spiegel ausreichend hoch waren, 4,21 Monate (+/- 1,76) (n = 7). Der kürzeste Zeitraum war ein Monat, der längste acht Monate. Es zeigt sich außerdem, dass frühestens nach fünfzig Tagen ein Serumspiegel >14 µg / ml erreicht werden konnte.

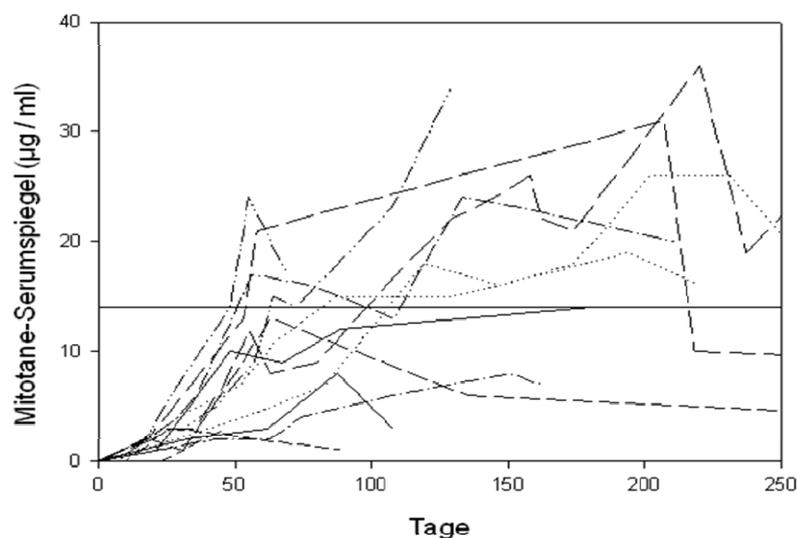


Abb. 10: Mitotane-Spiegel im Verlauf von 250 Tagen, n = 15 Patienten. Der Schwellenwert für eine therapeutische Wirkung liegt bei > 14 µg / ml, der angestrebte therapeutische Bereich bei 23 – 25 µg / ml. Die Dosierung sollte entsprechend dem Serumspiegel angepasst werden.

Die Verträglichkeit war eher gering, vielfach traten stark ausgeprägte Nebenwirkungen auf. Diese waren fast ausschließlich gastrointestinale (n=11) und neurologische Nebenwirkungen. Weiterhin erwies sich die Einnahme von Mitotane in mehreren Fällen als sehr problematisch. Drei der Patienten, die Mitotane erhielten, mussten mit einer PEG-Sonde versorgt werden, um

die adäquate Aufnahme des Therapeutikums zu gewährleisten. Insgesamt wurde die Therapie bei zehn der 20 Patienten aus Gründen der schlechten Verträglichkeit ($n = 5$), wegen nicht ausreichender Serumspiegel ($n = 3$) oder fehlender Wirksamkeit bei gleichzeitig ausgeprägten Nebenwirkungen ($n = 2$) abgebrochen.

Da Mitotane ausschließlich in Kombination zur Chemotherapie verabreicht wurde, ist eine unabhängige Auswertung nicht möglich. 7 der 20 Patienten, die Mitotane erhielten, befinden sich in kompletter Remission (Tab. 10). Bis auf einen Patienten waren dies Tumoren im Stadium I und II. Zehn der 20 Patienten sind verstorben, bei ihnen lagen bis auf einen Fall Tumoren im Stadium IV vor. Im Vergleich dazu befinden sich zehn Patienten, die kein Mitotane erhielten, in kompletter Remission (Stadium I bis III); ein Kind verstarb.

Tab. 10: Stadien und Überleben der Patienten, die Mitotane erhielten bzw. nicht erhielten, $n = 33$.

Mitotane	Stadium	Aktueller Status					Gesamt	
		1. CR	2. CR	PD	DOD	LFU		
ja	I						0	20
	II	2	2	1			5	
	III	2		1	1	1	5	
	IV		1		9		10	
nein	I	1					1	13
	II	5	2		1		8	
	III	1	1				2	
	IV				1	1	2	
Gesamt	I - IV	11	6	2	12	2	33	

Das Überleben in Bezug auf den Zeitraum, in dem ein Mitotane-Serumspiegel über dem empfohlenen Grenzwert von $14 \mu\text{g} / \text{ml}$ gehalten werden konnte, konnte nur bei sieben Patienten evaluiert werden und zeigt keine auffällige Verteilung (Abb. 11). Es überlebten und verstarben sowohl Patienten, bei denen nur über einen kurzen Zeitraum der Mitotane-Spiegel ausreichend hoch war, als auch die mit einem längeren Zeitraum.

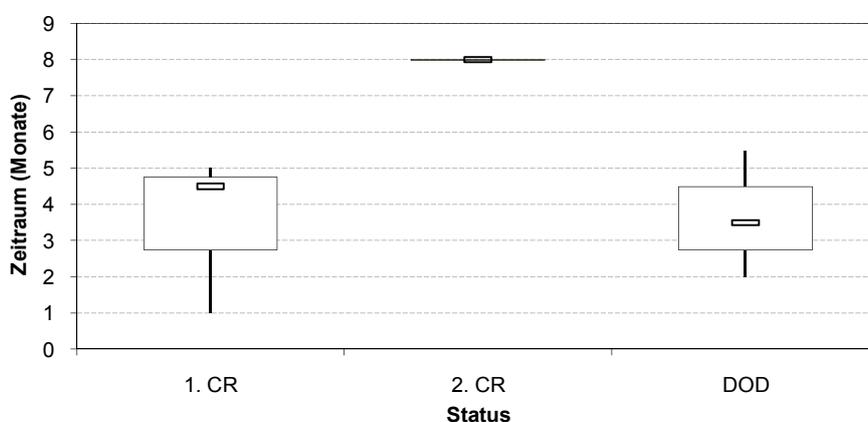


Abb. 11: Boxplot-Darstellung des Zeitraumes mit einem Mitotane-Serumspiegel über dem empfohlenen Grenzwert von $14 \mu\text{g} / \text{ml}$ in Abhängigkeit vom Überleben, Werte lagen von sieben Patienten vor, 1. CR 1. komplette Remission, 2. CR 2. komplette Remission, DOD Erkrankungs-assoziiertes Tod.

3.5.4 Perkutane Radiatio

Drei Patienten erhielten eine perkutane Radiatio. Bei einem Patienten wurde bei Befall von Lymphknoten eine postoperative Bestrahlung des Tumorbettes vorgenommen (45 Gy über einen Monat). Bei einem weiteren Kind erfolgte eine Bestrahlung bei Lokalrezidiv (45 Gy über einen Monat), bei dem dritten Patienten die Bestrahlung des Kopfes nach Entfernung zweier Hirnmetastasen (40 Gy über einen Monat).

Insgesamt hätte laut Studienprotokoll bei 13 Patienten eine Indikation zur Bestrahlung bestanden. Bei einem Patienten wird von einer Ablehnung der Radiatio sowohl von Patienten- als auch von radiologischer Seite berichtet. Im Übrigen bleiben die Gründe für das Auslassen der Bestrahlung unklar. Daher ist eine strukturierte Auswertung der Radiatio in Bezug auf das Überleben nicht möglich.

3.6 Überlebensanalyse

Der mittlere Nachbeobachtungszeitraum beträgt 36 Monate (1 Monat - 7,8 Jahre), bezogen auf die noch lebenden Patienten 46 Monate.

Zum Abschluss der Datenerfassung befanden sich 11 der 33 Patienten in erster kompletter Remission und sechs Kinder in zweiter kompletter Remission. Bei zwei Patienten lag eine Progression der Erkrankung vor, elf Kinder verstarben an der Erkrankung. Ein Kind verstarb an einer anderen Erkrankung und zwei Patienten entgingen der Nachsorge (Abb. 12).

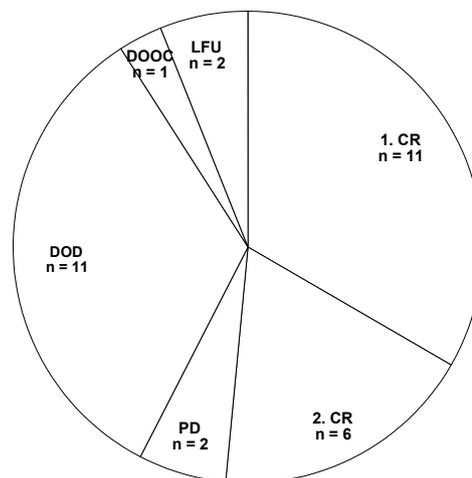


Abb. 12: Status der 33 Studienpatienten am Ende des Beobachtungszeitraums, n = 33, 1. CR: erste komplette Remission, 2. CR: zweite komplette Remission, PD: Progression, DOD: an der Erkrankung verstorben, DOOC: Tod aus anderer Ursache, LFU: der Nachsorge entgangen.

Das mittlere Gesamtüberleben beträgt 62 Monate (+/- 7 Monate, Abb. 13 im Anhang), das mittlere ereignisfreie Überleben 39 Monate (+/- 6 Monate, Abb. 14 im Anhang).

Das Gesamtüberleben ist abhängig vom Tumorstadium nach der modifizierten Macfarlane-Klassifikation (Abb. 15, 16 und 17 im Anhang, $p = 0.0047$ und $p = 0.0001$ im Log Rank-Test bei Vergleich der Stadien I & II *versus* Stadien III & IV). Es zeigte sich kein Unterschied zwischen den Stadien I & II *versus* Stadien III ($p = 0.95$ im Log Rank-Test).

Nach Dichotomisierung des Alters (Grenzwert 5.8 Jahre) scheinen jüngere Patienten ein längeres Gesamtüberleben zu haben (Abb. 18 im Anhang, jeweils 74 ± 7 Monate und 46 ± 10 Monate, $p = 0.01$ im Log Rank-Test), dies wurde in der Cox Regression bestätigt ($p = 0.004$). In der Boxplot-Darstellung zeigt sich ein deutlich niedrigerer Median des Alters bei Diagnosestellung bei Patienten, die sich in kompletter Remission befinden (3,2 Monate), im Gegensatz zu solchen, die verstorben sind (9,9 Monate) (Abb. 19 im Anhang).

Auch die Tumorgröße, gemessen am größten Durchmesser, ist relevant für das Gesamtüberleben ($p = 0.002$ in der Cox Regression). Der Median der Tumorgröße von Patienten, die sich in kompletter Remission befinden, ist 6,5 cm, während der von verstorbenen Patienten bei 12,85 cm liegt (Abb. 20 im Anhang).

Es zeigt sich eine signifikante Korrelation des Überlebens mit dem Resektionsausmaß ($p = 0,0004$ im Log Rank-Test, Abb. 21 im Anhang). Eine inkomplette Resektion trat bis auf eine Ausnahme ausschließlich bei Patienten auf, die verstorben sind (Abb. 22 im Anhang).

Die Häufigkeit von intraoperativen Tumorrupuren hatte keinen messbaren Effekt auf das Gesamtüberleben in der vorliegenden Untersuchung ($p = 0,425$, Abb. 23 im Anhang). Ebenso war keine Signifikanz in Bezug auf die Infiltration der V. cava inferior oder der Nierenvenen nachweisbar ($p = 0,329$).

Auch konnte in den Überlebensanalysen kein Effekt auf das Gesamtüberleben für das Geschlecht, die Anamnesedauer ($p = 0,91$, Abb. 24 im Anhang), die Seitenlokalisation ($p = 0,431$) und die Hormonaktivität des Tumors (Virilisierung $p = 0,568$, Cushing $p = 0,453$, Feminisierung $p = 0,848$) nachgewiesen werden. Ebenso zeigte sich kein Unterschied zwischen Patienten mit Virilisierung und solchen mit einer Kombination aus Virilisierung und Cushing-Symptomen.

Das Gesamtüberleben zeigt weiterhin keine signifikante Abhängigkeit vom Proliferationsmarker Ki67 ($p = 0,74$). Der Median für Tumoren der Patienten, die sich in Remission befinden, beträgt 15 %, während der Anteil bei Patienten, die verstarben, bei 25 % im Median liegt (Abb. 25 im Anhang).

Die oben genannten Ergebnisse werden in der Tab. 11 zusammengefasst.

Das ereignisfreie Überleben scheint mit dem Geschlecht des Patienten in Zusammenhang zu stehen, ebenfalls mit dem Alter des Patienten bei Diagnosestellung und der Größe des Tumors.

Der Einfluss der chemotherapeutischen und Mitotane-Behandlung auf Gesamt- und ereignisfreies Überleben konnte nicht statistisch analysiert werden.

Tab. 11: Zusammenfassung der Wahrscheinlichkeitswerte (p) aus den Log Rank-Tests der verschiedenen Parameter in Bezug auf jeweils das Gesamt- und das ereignisfreie Überleben

	Gesamtüberleben	Ereignisfreies Überleben
Geschlecht	0,468	0,0397
Alter	0,085	0,3
Alter nach Dichotomisierung	0,0432	0,0122
Anamnesedauer	0,91	0,9
Seitenlokalisation	0,431	0,376
Stadium	0,000231	0,0912
Virilisierung	0,568	0,785
Cushing	0,453	0,237
Feminisierung	0,848	0,409
Resektionsausmaß	0,0000158	0,523
Intraoperative Tumorrupturn	0,425	0,496
V. cava/renalis-Infiltration	0,329	0,381
Tumorgroße	0,0015	0,0018
Ki67-Positivität	0,74	0,43

4 Diskussion

4.1 Studie

Da das ACC im Kindes- und Jugendalter nur selten auftritt, wurden bisher nur retrospektive Serien, häufig mit geringer Patientenzahl, publiziert (78, 79, 81). In der größten Studie von Michalkiewicz et al. wurden 254 Kinder mit Nebennierenrindentumoren, davon 228 Karzinome, retrospektiv analysiert (79). Prospektive Studien existieren bislang nicht. Problematisch in vielen Veröffentlichungen ist die fehlende Differenzierung zwischen Adenomen und Karzinomen, so dass keine spezifischen Aussagen bezüglich der jeweiligen Entität gemacht werden können.

Das St. Jude Children's Research Hospital führt seit 2008 die prospektive Studie „International Pediatric Adrenocortical Tumor Registry“ (IPACTR) durch (89). Für die adulte Population wird seit 2004 die internationale, randomisierte, prospektive Therapiestudie „First International Randomized Trial in locally advanced and metastatic Adrenocortical Carcinoma Treatment (FIRM-ACT)“ durchgeführt (5).

Ziel der vorliegenden Studie war die erstmalige zentrale und prospektive Erfassung von Kindern und Jugendlichen < 18 Jahren mit ACC, mit einheitlich standardisierten diagnostischen Verfahren und nach Stadien stratifizierten Therapieoptionen im Rahmen der GPOH MET-97-Therapiestudie der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie. Im Weiteren erfolgt eine wissenschaftliche Auswertung und Einordnung der Ergebnisse dieser Studie.

4.2 Epidemiologie

Die kumulative Inzidenz des Nebennierenrindenkarzinoms im Kindes- und Jugendalter wird für Deutschland vom Kinderkrebsregister Mainz mit 0,3 / 100.000 Kinder unter 15 Jahren angegeben, dies entspricht dem Risiko eines Kindes in Deutschland bis zum Alter von 15 Jahren an einem ACC zu erkranken. Die weltweite jährliche Inzidenz wird mit 0,3 / 1.000.000 Kinder unter 15 Jahren angegeben (42, 102).

Geografische Unterschiede werden berichtet. Die weltweit höchste Inzidenz befindet sich mit 3,4 – 4,2 / 1.000.000 Kindern unter 15 Jahren im Süden Brasiliens (92). Dort besteht mit 12 bis 14 Neuerkrankungen pro Jahr eine zehnfach höhere Inzidenz, die auf eine Mutation des p53 Tumorsuppressor-Gens zurückgeführt wird (79, 82, 88).

Aufgrund der Daten der vorliegenden Arbeit beträgt die Inzidenz in der BRD 0,024 / 100.000 Kinder unter 15 Jahren, die kumulative Inzidenz liegt bei 0,12 / 100.000 Kinder unter 15 Jahren. Weiterhin entspricht die Anzahl der Erkrankungen 0,26% aller Malignome bei Kindern <18 Jahren pro Jahr bei einer Neuerkrankungsrate von 2000 pro Jahr.

Das durchschnittliche Alter bei Auftreten der Erkrankung im Kindes- und Jugendalter wird mit 3 bis 4,3 Jahren angegeben (79, 87, 92), in unserer Studie lag es bei 7,1 Jahren.

Einige retrospektive Studien zeigen Häufigkeitsgipfel in den ersten Lebensjahren und vor der Pubertät (107). In unserer Untersuchung lässt sich eine solche Verteilung nicht feststellen, möglicherweise aufgrund der geringen Fallzahl.

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen eine deutliche Mädchenwendigkeit mit 23 Mädchen und 10 Jungen, entsprechend einem Verhältnis von 2 : 1, ähnlich wie in anderen Untersuchungen (1, 79, 126). Häufig wird von einer Mädchenwendigkeit nur in der Altersgruppe bis 4 Jahre berichtet, danach liege ein ausgeglichenes Verhältnis zwischen Jungen und Mädchen vor (87, 79, 92). Dies könnte auf eine unterschiedliche Ätiologie des Karzinoms in beiden Altersgruppen hinweisen. In der vorliegenden Arbeit hingegen lässt sich eine Mädchenwendigkeit nur in der Altersgruppe > 4 Jahren beobachten. Demgegenüber zeigt sich bei Teinturier et al. (107) in einer Untersuchung mit 54 Kindern ein ausgeglichenes Verhältnis von Mädchen und Jungen.

4.3 Pathogenese

Die molekulare Pathogenese des ACC ist bis heute trotz intensiver Untersuchungen (59, 62, 66, 98) unklar. Möglich wäre die Entstehung aus einer vorbestehenden adrenalen Erkrankung, beispielsweise einer kongenitalen adrenalen Hyperplasie (68). Auch eine Entstehung aus einem Adenom wird diskutiert, solch eine Sequenz konnte jedoch bisher nur in Einzelfällen beobachtet werden (30). In der vorliegenden Studie ergab sich kein Hinweis auf eine solche Pathogenese, auch bestand bei keinem Patienten eine Hemihypertrophie oder andere adrenale Vorerkrankung.

Eine embryonale Herkunft wird aufgrund des frühen Erkrankungsalters und der Altersverteilung diskutiert. Es wurden häufig inaktivierende Mutationen bei 17p13, einschließlich des Tumorsuppressorgens p53 sowie Veränderungen des 11p15 Genortes beobachtet, die zu einer Überexpression von IGF-II führen (115). *In vitro* Experimente deuten auf eine mögliche Rolle von IGF-II via IGF-I Rezeptor für die Zellproliferation eines adrenalen Karzinoms hin (69, 83, 43). Dementsprechend wäre das IGF II-IGF I-Rezeptor-

System ein viel versprechender Angriffspunkt neuer Therapievarianten (60). Diese Untersuchungen wurden bisher ausnahmslos an erwachsenen Patientenkollektiven durchgeführt. Inwiefern diese Pathogenese auch auf pädiatrische ACC zutreffen könnte, bleibt zur Zeit noch unklar.

Bezüglich pädiatrischer ACC wird häufig eine Assoziation mit genetischen Syndromen diskutiert. Bei Teinturier et al. (107) lag bei acht von 54 Patienten eine Multiple Endokrine Neoplasie im Sinne eines MEN1-Syndroms oder eine familiäre Vorgeschichte maligner Erkrankungen mit Li-Fraumeni-Syndrom vor. Drei der 54 Kinder hatten eine p53-Keimbahnmutation. In der vorliegenden Untersuchung wurde ebenfalls bei drei von sechs untersuchten Kindern eine p53-Mutation festgestellt.

Die Assoziation des MEN1-Syndroms mit Nebennierentumoren wird in der Literatur sehr unterschiedlich bewertet. Es werden sowohl relativ geringe Inzidenzen von 9,6% angegeben (28) als auch von einem Vorkommen adrenaler Läsionen bei 36 – 40% bei MEN1-Patienten, davon 3 – 6% adrenokortikale Karzinome, berichtet (24, 99, 100).

Das für ein MEN1-Syndrom verantwortliche Tumorsuppressorgen wurde auf 11q13 lokalisiert (27). Häufig wird in dieser Region ein „Loss of heterozygosity“ (LOH) beobachtet, jedoch weder Mutationen innerhalb der MEN1-kodierenden Region noch in der Promotorregion (50, 58, 128). Zwermann et al. (128) und Heppner et al. (50) schlossen daraus, dass MEN1-Genmutationen trotz der hohen LOH-Prävalenz nicht an der Tumorgenese sporadischer adrenokortikaler Neoplasien beteiligt sind.

4.4 Symptome

Die Symptome eines Nebennierenrindenzinoms sind überwiegend endokriner Genese (79). So stellten sich auch die in der vorliegenden Studie eingeschlossenen Patienten überwiegend aufgrund einer endokrinen Symptomatik erstmals beim Arzt vor, bei der initialen körperlichen Untersuchung zeigte sich bei drei weiteren Patienten Zeichen einer erhöhten Sexual- oder Steroidhormonproduktion. Nur bei sieben Patienten führten unspezifische Symptome zum Arztbesuch.

Im Gegensatz zu Erwachsenen, bei denen häufig cushingoide Zeichen im Vordergrund stehen (1, 5), konnten auch wir zeigen, dass bei Kindern meist Zeichen einer Virilisierung auftreten (65, 77, 92). Das isolierte Auftreten cushingoider Symptome ist sehr selten. Häufig, so auch in der vorliegenden Studie, treten sie jedoch gemeinsam mit Zeichen einer Virilisierung auf (92).

Bei den unspezifischen Beschwerden standen in Übereinstimmung mit bisher publizierten Daten ein palpabler Tumor, abdominelle Beschwerden oder symptomatische Metastasen, i. e. pulmonale Symptomatik bei Lungenmetastasen, im Vordergrund (92).

Eine überschießende Hormonproduktion, i. e. ein funktioneller Tumor, konnte in der vorliegenden Untersuchung bei 30 von 33 Patienten nachgewiesen werden. Dabei handelte es sich in erster Linie um eine Überproduktion von Dehydroepiandrosteron (DHEA) und dessen Sulfat (DHEA-S), Testosteron, Dihydrotestosteron sowie 17-Hydroxyprogesteron (17-OHP), ein Metabolit der Gluko- und Mineralokortikoidsynthese. Dies steht im Einklang mit den bisher veröffentlichten Daten. In einem Review von Liou und Kay (68) von 21 Publikationen mit insgesamt 412 pädiatrischen Patienten zeigte sich eine Hormonaktivität bei 94,5 % der Patienten.

4.5 Von Symptomen zur Diagnose

Die Dauer von den ersten Symptomen bis zur Diagnose wird in der Literatur sehr variabel angegeben, da sowohl Zufallsbefunde vorkommen als auch Fälle, in denen die Erkrankung über einen langen Zeitraum nicht diagnostiziert oder fehldiagnostiziert wird, möglicherweise aufgrund der variablen Symptomatik (18). Bei Teinturier et al. (107) liegen Zeiträume von einem Monat bis 66 Monaten vor, im Median eine Dauer von sechs Monaten, auch bei Michalkiewicz et al. (79) beträgt das Intervall zwischen 0 und 90 Monaten, im Median fünf Monate.

Diese Angaben decken sich mit den vorliegenden Ergebnissen. Die Anamnesedauer betrug im Mittel 7,2 Monate. Die Spannbreite des Zeitraums bis Diagnosestellung war bei funktionellen Tumoren deutlich weiter. Bei den nicht hormonproduzierenden Tumoren hingegen kam es jeweils schon nach relativ kurzer Zeit zur Diagnosestellung. Diese Tumoren werden meist erst im fortgeschrittenen Stadium entdeckt, wenn sie aufgrund ihrer lokalen Infiltration oder einer Metastasierung Symptome hervorrufen.

Die hormonproduzierenden Tumoren hingegen zeigen häufig schon in frühen Stadien deutliche Symptome, die zur ärztlichen Vorstellung führen. In der vorliegenden Untersuchung war aufgrund des jungen Alters, der virilisierenden Symptome und der erhöhten 17-Hydroxyprogesteron-Werte bei zwei Kindern die Fehldiagnose eines Adrenogenitalen Syndroms gestellt worden, bei einem Kind trotz klinischer Diagnose eines abdominellen Tumors, wodurch es zu einer Verzögerung der Diagnosestellung kam.

4.6 Histopathologische Malignitätskriterien zur Differenzierung Adenom vs. Karzinom

Bei vielen Patienten erlaubt die pathohistologische Aufarbeitung des Tumors nur schwer eine Unterscheidung zwischen malignen und nichtmalignen Tumoren (38, 96). Es wurden ausschließlich Patienten mit der Diagnose ACC in die Studie eingeschlossen, bei denen die lokale Pathologie und die Referenzpathologie übereinstimmend die Malignität festgestellt hatten. Eindeutige Zeichen einer Malignität sind der Nachweis einer vaskulären oder Kapselinvasion sowie von Fernmetastasen.

Tumgröße und Gewicht werden von vielen Autoren als Kriterien der Dignitätsbeurteilung herangezogen. Bei Erwachsenen wird von einer Malignität zu 100% bei Tumoren > 10 cm Durchmesser berichtet (94). Tumoren <3 cm mit einem Gewicht <50 g sind meistens benigne, während die Malignität bei Tumoren > 5 cm Diameter und >100 g Gewicht diskutiert werden muss (72, 91). Laut Wieneke et al. lässt bei pädiatrischen Patienten eine Größe > 10,5 cm und ein Gewicht > 400 g eine Malignität annehmen (124). Teinturier et al. hingegen berichten von acht Rezidiven nach R0-Resektion von Tumoren < 10 cm (107). In der vorliegenden Untersuchung besteht nur ein Trend in Richtung der Aussage von Wieneke et al..

Weiterhin muss bei den von Wieneke et al. erstellten Kriterien für pädiatrische Patienten beachtet werden, dass Größe und Gewicht des Tumors jeweils alters- und damit Körpergrößen- bzw. Körpergewichts-adaptiert betrachtet werden müssen. Daten darüber wurden bisher nicht publiziert. Die vorliegenden Ergebnisse zeigen recht variable Tumordurchmesser von 3,5 cm bei einem Neugeborenen bis zu 18 cm bei einem elfjährigen Jungen, insgesamt jedoch eine Tendenz dahingehend, dass ältere Kinder sich mit größeren Tumoren vorstellten. Jedoch traten auch große Tumoren bei kleinen Kindern auf und *vice versa*, so dass in der GPOH-MET 97-Studie anhand der Tumgröße/-gewicht keine pauschale Aussage über die Dignität des Tumors gemacht werden konnte.

Diese Parameter erscheinen daher nicht allein zur Differenzierung geeignet. Etabliert sind verschiedene Klassifikationssysteme, beispielsweise von Hough und Weiss, die verschiedene histopathologische Kriterien berücksichtigen (52, 122, 123). Jedoch zeigen viele adrenokortikale Tumoren häufig ein Mischbild benignen und malignen histologischer Kriterien, wodurch eine eindeutige Zuordnung nicht möglich ist und der klinische Verlauf häufig nicht mit der durch das histologische Bild getroffenen Zuordnung übereinstimmt (25, 113). Diese fehlende Übereinstimmung des histologischen Befundes mit dem Verhalten des Tumors ist bei pädiatrischen Patienten vergleichsweise ausgeprägter (80).

4.7 Immunhistochemie und Molekularpathologie

Aufgrund der Schwierigkeiten der Malignitätsbestimmung werden zunehmend immunhistochemische und molekulare Parameter auf ihren Nutzen hin überprüft. Zuverlässige Marker könnten in Zukunft die Bestimmung deutlich erleichtern (7, 44, 46, 70, 118, 128). Als vielversprechender immunhistochemischer Parameter wird der Ki67-Index beschrieben, der die Expression des Proliferations-assoziierten Antigens Ki67 angibt. Mehrere Studien demonstrierten einen Wert bei der Unterscheidung benigner *versus* maligner Läsionen und als prognostischer Parameter bei verschiedenen Tumorentitäten, so auch beim ACC (47, 109, 114, 118). In einer Untersuchung von Wachenfeld et al. an Erwachsenen zeigte sich ein deutlich höherer Ki67-Index in Karzinomen ($11,94 \pm 7,58\%$) im Vergleich zu Adenomen ($2,11 \pm 1,01\%$) (118). Es wurde ein Schwellenwert von 5% als sensitiver und spezifischer Marker zur Unterscheidung von Adenomen und Karzinomen bei Erwachsenen empfohlen. Daten des Deutschen ACC-Registers zeigen einen Zusammenhang einer hohen Ki67-Expression ($> 10\%$) mit einer schlechten Prognose bei Erwachsenen (5).

In der vorliegenden Studie lag der Index bei 23 von 27 Patienten über dem von Wachenfeld et al. empfohlenen Schwellenwert von 5%, bei vier Kindern $< 5\%$. Daher scheint keine sichere Differenzierung der Dignität durch diesen Parameter in der vorliegenden Studie gegeben.

Weiterhin konnte von mehreren Gruppen eine Überexpression des Insulin-like Growth Factor-2 (IGF-II), des IGF-I-Rezeptors sowie erhöhte Werte des IGF-binding protein 2 demonstriert werden (19, 20, 45, 120, 121). In benignen Läsionen konnte eine solche Überexpression nicht festgestellt werden.

Somatische p53-Mutationen treten in etwa 30 - 50% der sporadischen adrenokortikalen Tumoren auf (6). In den Untersuchungen von Wachenfeld et al. zeigte sich bei 30% der ACC eine p53-Mutation, bei allen untersuchten ACC traten Veränderungen des Gens in Form eines Verlustes der Heterozygotität (loss of heterozygosity, LOH) auf (118). So konnten auch ähnliche Veränderungen des Menin-Gens (11q13) beobachtet werden. Ausschließlich bei Karzinomen trat aber ein gleichzeitiger LOH sowohl des Menin- als auch des p53-Genortes auf. Daher ist eine Kombination verschiedener Parameter einschließlich Mutationen und LOH von 11q13 und p53 denkbar, um den prognostischen Wert der einzelnen Parameter heraufzusetzen.

In der vorliegenden Studie konnten immunhistochemische und molekulargenetische Untersuchungen nicht systematisch stattfinden, so dass aus den vorliegenden Daten keine allgemeingültigen Aussagen getroffen werden können. Drei von sechs untersuchten Kindern

wiesen eine p53-Mutation auf, eine MEN1-Mutation ließ sich bei vier untersuchten Kindern nicht nachweisen. Weiterhin wurde in einer Untersuchung von Loncarevic et al. adrenokortikales Tumormaterial von 14 Patienten der vorliegenden Studie durch ‚comparative genomic hybridisation‘ (CGH) in Hinblick auf den Nutzen als prädiktiver Marker analysiert (70). Auf die Ergebnisse dieser Untersuchungen wird im Abschnitt ‚Prognose‘ eingegangen. Um in Zukunft die Dignitätsbestimmung zu erleichtern, sollten die erwähnten Parameter bei pädiatrischen adrenokortikalen Tumoren weiter auf ihr Differenzierungspotential untersucht werden. Eine Kombination verschiedener klinischer, histologischer, immunhistochemischer und molekulargenetischer Daten könnte eine Unterscheidung in unklaren Fällen ermöglichen.

4.8 Therapie

4.8.1 Operation

Die vollständige Resektion soll immer angestrebt werden, die Bedeutung einer R0-Resektion für die Prognose wurde in mehreren Studien nachgewiesen (26, 35, 55, 68, 79, 87, 90, 92, 101).

So wurde auch in der vorliegenden Studie empfohlen, möglichst eine R0-Resektion zu erreichen, auch bei einer bereits bestehenden Metastasierung und/oder nach neoadjuvanter Behandlung. 30 der 33 Studienpatienten wurden mit einem kurativen Ansatz operiert. Bei drei Patienten konnte keine operative Entfernung vorgenommen werden, da bereits bei Diagnosestellung ein irresektabler Zustand vorlag. Fünf Kinder wurden neoadjuvant chemotherapeutisch behandelt, bei drei dieser fünf Patienten gelang im Anschluss eine vollständige Tumorexstirpation.

Vergleichsweise zeigte eine Analyse von 150 in der Literatur beschriebenen Patienten von ACC im Kindes- und Jugendalter von Knöpfle et al., dass bei 93% der Kinder eine radikale Adrenalektomie bzw. en-bloc-Resektion, auch bei primär metastasierten Neoplasien, durchgeführt werden konnte (61). Auch bei Sandrini et al. war die Resektion in 98% der Eingriffe vollständig, in 2% erfolgte lediglich eine partielle Resektion (92).

Aufgrund der meist nekrotischen Konsistenz des Tumors kommt es intraoperativ leicht zu einer Kapselruptur und einem Austritt von Tumormaterial in die Bauchhöhle. Sandrini et al. berichten über eine Häufigkeit von 20% beim ersten Eingriff und 43% nach einem Lokalrezidiv (92). Die vorliegenden Ergebnisse bestätigen dies mit einer Kapselruptur bei zehn von 26 diesbezüglich dokumentierten Operationen.

Eine Infiltration der V. cava inf. kann eine radikale Resektion komplizieren (92). In der vorliegenden Untersuchung waren fünf von 33 Kindern von einer Beteiligung der V. cava inf. betroffen, bei weiteren fünf Patienten lag ein Tumorthrombus in der Vene vor. In den meisten Fällen konnte der Tumor-Thrombus aus dem Gefäß entfernt werden oder in Fällen einer Infiltration der Gefäßwand konnte eine Resektion mit anschließender Gefäßrekonstruktion durchgeführt werden.

Die komplette chirurgische Entfernung des Karzinoms ist kein Garant eines Langzeitüberlebens. Ribeiro et al. zeigten, dass 5 von 26 Kindern, deren ACC komplett reseziert werden konnte, ein Rezidiv bekamen (86). Besonders in der adulten Population rezidivieren auch komplett resezierte T2-Tumore bei genügender Nachbeobachtung zu einem hohen Anteil (Dr. M. Fassnacht, Studienleitung FIRM-ACT, persönliche Mitteilung).

4.8.2 Chemotherapie

Eine systemische medikamentöse Behandlung wird in der GPOH-MET 97-Studie bei nicht resezierbaren oder unvollständig resezierten Tumoren, bei Metastasierung sowie im Falle eines Rezidivs empfohlen. Da dies die erste prospektive Studie zur Therapie des Nebennierenrindenzinoms im Kindes- und Jugendalter ist, liegen bisher keine vergleichbaren Daten vor.

Die Erfahrung mit zytotoxischen Therapieschemata ist noch eingeschränkt (3, 4, 127). Verschiedene Kombinationen zytotoxischer Wirkstoffe sind bisher bei Erwachsenen zum Einsatz gekommen. Es deutet sich eine gewisse Wirksamkeit von Cisplatin, gegebenenfalls in Kombination mit Etoposid, an. Dennoch sind die Ansprechraten recht gering, mit Ausnahme einer italienischen Studie mit einer Kombination aus Cisplatin, Etoposid, Doxorubicin und Mitotane (17). Hier zeigte sich ein Ansprechen bei 49% und einer kompletten Remission bei fünf Patienten. Dies geht allerdings mit einer erheblichen Toxizität einher. Ähnliche, weniger toxische Behandlungsschemata (Kombination aus Mitotane und Streptozotocin) gehen wiederum mit geringeren Ansprechraten einher (57). Diese Ergebnisse führten im Erwachsenenalter zur ersten Phase III-Studie für ACC, in der diese Therapieoptionen direkt verglichen werden (First International Randomized Trial in Locally Advanced and Metastatic Adrenocortical Carcinoma Treatment [FIRM-ACT], 4).

In einer Literaturübersicht von Teinturier et al. über zytotoxische Therapieschemata bei Kindern mit ACC zeigte sich eine mittlere Ansprechrate von 30 bis 50%, jedoch ist die Fallzahl in den einzelnen Studien jeweils gering (106). In Einzelfällen wird von kompletten

Remissionen einer Metastasierung berichtet (9, 93). Bei Hovi et al. konnte eine Kombination aus Cisplatin und Etoposid erfolgreich bei fünf Kindern angewendet werden (53), die gleiche Kombination zeigte ebenfalls eine gewisse Wirkung in der retrospektiven Studie von Ribeiro et al. (86).

In der zur Zeit durch das St. Jude Children's Research Hospital durchgeführten prospektiven IPACTR-Studie wird Mitotane, Cisplatin und Etoposid für Hoch-Risiko-Patienten eingesetzt (89).

Die Ergebnisse der vorliegenden ersten prospektiven Therapiestudie zeigen ein insgesamt mäßiges Ansprechen auf die Kombination der Blöcke NN-I und NN-II. Nur acht von 15 Kindern sprachen auf die Therapie an und vier von ihnen erlitten einen schnellen Progress noch unter Therapie. Sieben Patienten sprachen überhaupt nicht auf die Therapie an. Ermutigend sind jedoch vier Langzeit-Überlebende. Einschränkend ist zu berücksichtigen, dass lediglich 15 der 22 chemotherapeutisch behandelten Patienten bezüglich des Ansprechens ausgewertet werden konnten, und daher nur eingeschränkte Rückschlüsse zu ziehen sind.

Die niedrigen Ansprechraten von ACC auf Zytostatika wurden mit einer ausgeprägten Expression des multidrug-resistance Gens 1 (mdr-1) in Verbindung gebracht. Dadurch kommt es zu hohen Konzentrationen an p-Glykoprotein, welches als drug-Efflux-Transporter wirkt (1).

Die bei vier Kindern in der vorliegenden Untersuchung zu beobachtende Progression unter Chemotherapie nach initial gutem Ansprechen ist möglicherweise durch das mdr1-Gen zu erklären, da es im Verlauf zur Anpassung des multidrug-Rezeptors an die applizierten Therapeutika und damit zur Resistenz kam.

Neuere Therapien sind zur Zeit noch nicht routinemäßig im Einsatz (51, 95). Einige Daten, teilweise nur *in vitro*, deuten auf eine Wirksamkeit von Taxanen oder Topoisomerase-I-Hemmern hin. Die Ansprechraten sind jedoch – in bisher kleinen Fallserien - gering (11, 37).

4.8.3 Mitotane

Mitotane ist der einzig verfügbare nebenierenenspezifische Wirkstoff. Es hat eine zytotoxische Wirkung auf adrenokortikale Zellen insbesondere der Zona fascicularis und reticularis, weniger auf Zellen der Zona glomerulosa (49). 1949 entdeckten Nelson und Woodward, dass das Insektizid Dichlor-Diphenyl-Tetrachlormethan (DDT) zu einer selektiven adrenokortikalen Nekrose bei Hunden führte. 1960 gelang es Bergenstal et al. in einer ersten

Studie zu demonstrieren, dass Mitotane (1,1-Dichloro-2-[o-Chlorophenyl]-2-[p-Chlorophenyl]-Ethan oder o,p'-DDD), ein Isomer von DDT, eine Regression eines metastatischen adrenokortikalen Karzinoms induzieren kann (14, 15). Auch Lubitz et al. berichteten, dass funktionelle und nicht-funktionelle Tumoren *in vivo* auf Mitotane ansprechen, sie berichteten von einer Ansprechrate von 61% (71).

Seither wurde Mitotane extensiv in der Behandlung von ACC eingesetzt. Spätere Veröffentlichungen zeigen jedoch deutlich niedrigere Ansprechraten, so dass der Nutzen von Mitotane kontrovers bleibt (56, 106, 116, 119). Ein Review von Hahner et al. zeigte, dass Mitotane bei 25% der Patienten zu einem objektiven Tumorrückgang sowie bei der Mehrzahl der Patienten zu einer Kontrolle des Hormonüberschusses führt (49). In einer umfangreichen Übersichtsarbeit von Wooten et al., die 52 Veröffentlichungen zwischen 1952 bis 1992 mit insgesamt 551 adulten Patienten einschlossen, zeigte sich eine durchschnittliche Ansprechrate auf Mitotane von 35,2% (partiell oder totales Ansprechen) mit einer variablen Dauer zwischen einem und 205 Monaten (126). Eine neuere Arbeit von Terzolo et al. unternahm eine retrospektive Beurteilung von 177 Patienten. Es zeigte sich eine signifikante Verlängerung des ereignisfreien Überlebens in der Mitotane-Gruppe im Vergleich zu zwei Vergleichsgruppen (110). Eine komplette Remission einer fortgeschrittenen Erkrankung ist extrem selten, dennoch wird von Langzeit-Überlebenden bei Erwachsenen berichtet (4, 21, 63, 67).

Bei Kindern ist der Einsatz von Mitotane, nicht zuletzt aufgrund der noch unzureichenden Datenlage und hoher Toxizität, umstritten (33, 127). Eine Analyse von 150 in der Literatur veröffentlichten Fälle von ACC im Kindes- und Jugendalter von Knöpfle et al. ergab eine Anwendung von Mitotane über sechs Monate bei lediglich 19 Patienten (61). Es zeigte sich bei allen Patienten eine Besserung der endokrinen Symptomatik, bei sechs Patienten eine partielle Tumorregression. Bei vier Kindern konnte eine komplette Remission über 3,5 bis 5 Jahre erreicht werden. Daraus ergab sich bei Knöpfle et al. eine Ansprechrate von 30 - 50% für Mitotane, die ihrer Meinung nach einen Behandlungsversuch mit Mitotane bei Kindern mit ACC rechtfertigt. Auch in anderen Untersuchungen wird von Ansprechraten bei Patienten < 18 Jahren zwischen 30% und 38% berichtet (76, 106, 107). In einer multiinstitutionellen Studie konnte allerdings bisher kein modifizierender Einfluss von Mitotane auf die Überlebensrate der Kinder festgestellt werden (87).

Obwohl Mitotane zum ersten Mal in der GPOH-MET 97-Therapiestudie prospektiv stratifiziert eingesetzt wurde, ist hier eine genaue statistische Evaluation des Ansprechens auf

die Mitotane-Therapie nicht möglich, da Mitotane nicht randomisiert eingesetzt werden konnte. So lässt sich lediglich feststellen, dass sich sieben der 20 mit Mitotane behandelten Patienten in anhaltender Remission und zwei Patienten im Progress befinden, zehn Kinder verstarben und ein Kind entging der Nachsorge. Es ergibt sich somit keine eindeutige Relation zwischen Überleben und Zeitraum mit optimalem Mitotane-Blutspiegel.

Zur besseren Beurteilung des Nutzens der Mitotane-Therapie in Kombination mit einer Chemotherapie wäre eine randomisierte Studie mit zwei Therapiearmen notwendig (alleinige Chemotherapie vs. kombinierte Chemo- und Mitotanetherapie), was in dieser Studie aufgrund der niedrigen Patientenzahl aber nicht möglich war. Daher ist eine internationale multizentrische Therapiestudie unbedingt notwendig. Nur so ließe sich eine Verlängerung des Überlebens durch Mitotane nachweisen. Andererseits scheint es jedoch aufgrund der oben genannten Berichte über eine mögliche Wirksamkeit ethisch bedenklich, Kindern eine potentiell effiziente Therapie vorzuenthalten.

Wichtig bei der Mitotane-Therapie ist das Anstreben wirksamer Serumspiegel. Van Slooten et al. konnten erstmals eine Verlängerung der Überlebensdauer oder eine Tumorregrression bei 57% von 14 Patienten feststellen, wenn der Mitotane-Spiegel im Serum über 14 µg / ml lag (112). Bei Serumspiegeln unter 10 µg / ml konnte kein therapeutischer Effekt nachgewiesen werden. In mehreren Untersuchungen erreichten die Patienten nur teilweise Serumspiegel über 14 µg / ml, welches nach univariater und multivariater Analyse einen signifikanten Einfluss auf das Überleben hatte (11, 48).

Aufgrund dieser Ergebnisse wurde in der vorliegenden Studie ein Mitotane-Serumspiegel über 14 µg / ml empfohlen, als therapeutischer Bereich 23 - 25 µg / ml. Spiegelmessungen lagen lediglich von 18 der mit Mitotane behandelten Studienpatienten zur Auswertung vor. Elf dieser Patienten erreichten den empfohlenen Mindestwert von über 14 µg / ml, sieben von ihnen erreichten Werte über 23 µg / ml.

Bei der Betrachtung der Spiegelverläufe der einzelnen Patienten fällt zusätzlich auf, dass frühestens nach 50 Tagen der untere Grenzwert von 14 µg / ml überschritten wurde. Teilweise hat man die Therapie jedoch schon vor Ablauf dieses Zeitraums abgebrochen, meist aufgrund ausgeprägter Nebenwirkungen oder nicht ausreichender Plasma-Spiegel unter noch vertretbaren Dosen. Es sollte daher dringend darauf hingewiesen werden, dass die Therapie über einen ausreichend langen Zeitraum durchgeführt wird - wenn dies ohne ausgeprägte Nebenwirkungen möglich ist. Insgesamt stellen die Nebenwirkungen jedoch häufig den dosis- und therapielimitierenden Faktor dar (108). In der vorliegenden Untersuchung war dies bei

sechs Patienten der Fall, meist waren gastro-intestinale oder neurologische Symptome ausschlaggebend.

Damit übereinstimmend wird in der Literatur von einem engen therapeutischen Fenster und einer Einschränkung der Anwendung durch ein dosisabhängiges Spektrum von Nebenwirkungen beschrieben (54, 71, 112). Die häufigsten Nebenwirkungen sind auch dort überwiegend als gastro-intestinal und neurologisch beschrieben, mit Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe und abdominellen Schmerzen. Seltener treten Somnolenz, Lethargie, ataktisches Gangbild, Depression und Vertigo auf. Ähnliches zeigte sich auch in der Serie mit pädiatrischen Patienten von Knöpfle et al. (61). Dort ließ sich lediglich bei fünf von 19 Kindern aufgrund der ausgeprägten Nebenwirkungen eine Langzeittherapie über sechs Monate bei optimaler Dosierung durchführen.

Bislang konnten keine Parameter identifiziert werden, die ein mögliches Ansprechen des ACC auf Mitotane vorhersagen könnten. Auch in der vorliegenden Studie ist die Anzahl der Patienten zu gering, um Prädiktoren für einen Erfolg oder ein Versagen der Therapie identifizieren zu können.

Angesichts der für relevante Plasma-Spiegel notwendigen hohen Dosierungen von Mitotane und den damit verbundenen ausgeprägten Nebenwirkungen sollte der Nutzen dieser Therapievariante sehr kritisch gesehen werden. Jedoch stellt Mitotane nach wie vor neben einer totalen Resektion die einzige spezifische Therapieoption dar. Die einzelnen positiven Berichte in der Literatur scheinen einen Einsatz von Mitotane zu rechtfertigen. Auch in der prospektiven FIRM-ACT- Studie für Erwachsene ist Mitotane weiterhin ein Pfeiler der Therapie (5).

Nicht zuletzt gibt es *in vitro* Hinweise, dass Mitotane die ‚multidrug resistance‘ reduziert und dadurch sinnvoll mit anderen Zytostatika kombiniert werden kann (10,41). Ob sich diese Rückschlüsse jedoch auch *in vivo* umsetzen lassen, bleibt offen (1).

4.8.4 Perkutane Radiatio

Die Radiotherapie des ACC wird in der Literatur häufig als ineffektiv beschrieben (54, 73, 97), gelegentlich wurden aber auch Ansprechraten bis 42% berichtet (34, 75). Bei Kindern und Jugendlichen konnte die Rolle der Radiatio ebenso bisher nicht gesichert werden. Es existieren nur Einzelfallberichte (107). Obwohl die Methoden und Auswertungskriterien dieser Studien nicht den modernen Standards entsprechen und die Anzahl der Patienten in den einzelnen Untersuchungen gering war, deuten diese Berichte dennoch ein gewisses

Ansprechen von ACC auf Radiotherapie an. In einer neueren Untersuchung von Fassnacht et al. wurde eine postoperative Bestrahlung des Tumorbetts durchgeführt, eine erste Analyse zeigte eine geringere Rate an Lokalrezidiven im Vergleich zur Kontrollgruppe (39). Eine randomisierte Untersuchung ist geplant.

Aufgrund der teils ermutigenden Berichte wurde in der vorliegenden Studie eine Radiotherapie bei nicht oder nicht vollständig resezierbaren Tumoren sowie Metastasen empfohlen. Den vorliegenden Ergebnissen nach erhielten jedoch lediglich drei Patienten eine Bestrahlung, während bei 13 Kindern die Indikation bestanden hätte. Die Gründe dafür sind lokale Entscheidungen in den teilnehmenden Zentren. Wahrscheinlich spielten die nicht eindeutige Datenlage und ein niedriges Alter der Patienten eine entscheidende Rolle. Zwei der drei bestrahlten Kinder dieser Studie befinden sich in zweiter Remission, der dritte Patient entging der Nachsorge. Damit sind Aussagen zum Stellenwert der Radiotherapie in der Therapie des ACC aufgrund dieser Studie nicht möglich.

4.9 Prognose

In den letzten 20 Jahren hat sich die Prognose für erwachsene Patienten mit ACC signifikant verbessert. In einer retrospektiven Analyse von insgesamt 139 Patienten mit Diagnosestellung nach 1980 betrug die 5-Jahres-Überlebensrate 60%, nach zehn Jahren lebten noch 41% der Patienten (117). In einer pädiatrischen Untersuchung von Sabbaga et al. überlebten 46% von 55 nachuntersuchten Kindern. Das Überleben von Kindern unter zwei Jahren lag bei 83% und das von Kindern älter als zwei Jahren betrug 36%. Im Falle einer kompletten Resektion lag die Überlebensrate bei 67% (90).

In der vorliegenden Untersuchung beträgt das mittlere Überleben 62 +/- 7 Monate, das ereignisfreie Überleben 39 +/- 6 Monate. Von 31 nachuntersuchten Kindern sind zwölf verstorben, dies entspricht einer Gesamtüberlebensrate von 59%.

Als prognostisch signifikante Faktoren werden Alter, Metastasierung, Stadium, therapeutisches Regime, Dauer der Symptome vor Diagnosestellung und Rezidiv nach Resektion genannt (8, 55, 90, 111). Häufig wird weiterhin die Tumorgöße bzw. das Stadium und damit die Resektabilität als wesentlicher prognostischer Parameter bestätigt (31, 52). Besonders bei pädiatrischen Patienten wurde die Tumorgöße übereinstimmend als wichtiger prognostischer Parameter angesehen (13, 22, 32, 40, 86). Des Weiteren werden die Parameter Mitoserate, Proliferationsindex (Ki67), zellulärer Polymorphismus und p53-Mutationen mit einer schlechteren Überlebenswahrscheinlichkeit verbunden (8, 103, 105). In einer

retrospektiven Arbeit von Ciftci et al. wurden eine unvollständige Resektion und eine Erkrankung im fortgeschrittenen Stadium als die wichtigsten Parameter bezüglich einer schlechteren Überlebensrate herausgearbeitet (26). Hingegen konnten keine klinischen, labortechnischen oder histopathologischen Eigenschaften als zuverlässige Prädiktoren für ein Rezidiv oder zur sicheren Unterscheidung der Dignität einer Nebennierenläsion benannt werden. In einer Untersuchung von Loncarevic et al. wurde adrenokortikales Tumormaterial von 14 Patienten der vorliegenden Studie durch ‚comparative genomic hybridisation‘ (CGH) analysiert. Die Anzahl der CGH-Imbalancen wies einen prädiktiven Wert auf das Überleben von pädiatrischen Patienten mit ACC auf (70).

Die vorliegenden prospektiven Daten zeigen in Übereinstimmung mit retrospektiven Auswertungen der Literatur einen signifikanten Einfluss von Alter, Tumorgröße, Stadium und Resektionsausmaß auf das Überleben der Patienten. Hingegen konnte kein Effekt der Faktoren Anamnesedauer, Geschlecht, Hormonaktivität, endokrine Symptome und, im Gegensatz zu bisherigen Veröffentlichungen, des Proliferationsindex Ki67 sowie einer intraoperativen Tumorruptur auf die Überlebensrate nachgewiesen werden. Interessanterweise zeigt das Stadium keinen signifikanten Zusammenhang mit dem ereignisfreien Überleben. Patienten in niedrigeren Stadien rezidivieren demnach häufig, haben aber letztlich eine gute Prognose.

Damit gelang es in dieser Arbeit erstmals, statistisch signifikante Prognosefaktoren in einer prospektiven multizentrischen Studie herauszuarbeiten.

Anhand der herausgearbeiteten signifikanten überlebensassoziierten Faktoren ist eine Anpassung der in der Studie verwendeten Klassifikation des ACC zur genaueren Risikostratifizierung möglich. In den meisten Untersuchungen wurde - wie auch mit Modifizierungen in der vorliegenden Studie - ein Klassifikationsschema benutzt, das 1958 von Macfarlane ausgearbeitet und 1978 von Sullivan et al. weiterentwickelt wurde (74, 104). Diese Klassifikation basiert auf der Tumorgröße, dem Lymphknotenbefall und der Metastasierung, wurde jedoch letztlich für Erwachsene konzipiert.

Ein weiteres Klassifikationsschema für die Stadieneinteilung von pädiatrischen ACC wurde von Sandrini et al. (92) entwickelt und in einer leicht abgeänderter Form von Michalkiewicz et al. in der bisher umfangreichsten retrospektiven Studie über pädiatrische ACC verwendet (79). Es handelt sich um ein postoperatives Staging System. Die wichtigsten Faktoren sind Tumorgröße und Resektionsausmaß, da diese von ihnen als wichtigste prognostische Faktoren erachtet werden. Mit Hilfe dieser Einteilung konnten drei Gruppen mit unterschiedlicher

Prognose herausgearbeitet werden. Patienten mit einem komplett resezierten kleinen Tumor (≤ 200 g) hatten eine exzellente Prognose, bei komplett resezierten großen Tumoren (≥ 200 g) lag eine intermediäre Prognose vor, Patienten mit einer mikroskopisch oder makroskopisch inkompletten Resektion hatten eine sehr schlechte Prognose.

Michalkiewicz et al. schlugen vor, um die prognostische Genauigkeit der Klassifikation zu verbessern, auch Informationen über die Pathohistologie, den Lymphknotenbefall, eine eventuelle intraoperative Kapselruptur und molekularbiologische Marker mit einzubeziehen (79). Auch eine Invasion oder Thrombosierung der V. cava inf. sollte berücksichtigt werden (107).

In der GPOH-MET 97-Studie hatten letztlich das Stadium bei Diagnosestellung, das Alter, die Tumorgröße und das Resektionsausmaß einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben. Das Resektionsausmaß wurde in der vorliegenden Studie bei der Einteilung nicht berücksichtigt. Eine Relation von Tumorgröße und Alter des Patienten wäre denkbar. In der Einteilung der GPOH-MET 97-Studie wurde eine Größe von 2,5 cm als Übergang von einem T1- in einen T2-Tumor festgelegt, aber die Variabilität der Tumorgröße in Abhängigkeit vom Alter des Patienten ist ausgeprägt. So scheint die Festlegung eines Größenbereiches für die jeweilige Altersklasse schwierig. Aufgrund des kleinen Patientenkollektivs können durch ‚Ausreißer‘ kaum ausreichende Abgrenzungen vorgenommen werden. Gleiches gilt für das Alter der Patienten (s. Abb. 26 im Anhang). Doch auch hier wäre eine Risikostratifizierung denkbar, da ältere Patienten eine deutlich ernstere Prognose haben.

Beruhend auf den oben genannten Überlegungen scheint lediglich das Resektionsausmaß auf Grundlage der vorliegenden Ergebnisse geeignet, um in die bestehende Klassifikation eingearbeitet werden zu können. Die in Tab. 12 dargestellte Einteilung wäre denkbar. Alle anderen Faktoren bedürfen weiterer, umfassenderer Untersuchungen. Daher besteht die dringende Notwendigkeit einer internationalen multizentrischen und interdisziplinären Therapieoptimierungsstudie.

Tab. 12: Empfohlene Stadieneinteilung des ACC für das Kindes- und Jugendalter mit Berücksichtigung des Resektionsausmaßes (Änderungsempfehlungen sind fettgedruckt).

<u>T</u>	<u>Primärtumor</u>
Tx	Tumor nicht zu beurteilen
T1	Tumor <2,5 cm ohne Infiltration benachbarter Gewebe
T2	Tumor ≥2,5 cm ohne Infiltration benachbarter Gewebe
T3	Tumor im umgebenen Fettgewebe und/oder in Nierenvene
T4	Tumorinfiltration benachbarter Organe
<u>N</u>	<u>Lymphknoten</u>
Nx	Regionaler Lymphknotenbefall nicht beurteilbar
N0	Regionaler Lymphknotenbefall nicht nachweisbar
N1	Regionaler Lymphknotenmetastase(n)
<u>M</u>	<u>Fernmetastase(n)</u>
Mx	Fernmetastasierung nicht beurteilbar
M0	Keine Fernmetastase(n) nachweisbar
M1	Fernmetastase(n) nachweisbar
<u>R</u>	<u>Resektionsausmaß</u>
R0	Vollständige Resektion
R1	Mikroskopischer Resttumor
R2	Makroskopischer Resttumor
<u>Stadium</u>	
I	T1 N0 M0 R0
II	T2 N0 M0 R0
III	T1-2 N1 M0 R0 , T3 N0 M0 R0
IV	T4 N0 M0, T3-4 N1 M0, alle M1-Tumore, alle R1- und R2-Tumoren

5 Zusammenfassung

Die Untersuchung basiert auf der ersten prospektiven Studie für das adrenokortikale Karzinom im Kindes- und Jugendalter, im Rahmen der Therapiestudie für ‚Maligne endokrine Tumoren im Kindes- und Jugendalter GPOH-MET 97‘. Über einen Zeitraum von acht Jahren wurden der Studienzentrale 42 Kinder gemeldet, davon konnten 33 in die Auswertung eingeschlossen und entsprechend dem Studienprotokoll standardisiert diagnostiziert und stratifiziert therapiert werden. Zum ersten Mal erfolgte in dieser Arbeit eine statistisch-mathematische Analyse der Studie GPOH-MET 97.

Das Alter betrug im Mittel 82 Monate und es bestand eine deutliche Mädchenwendigkeit mit einem Verhältnis von 2:1. Der Zeitraum vom ersten Auftreten von Symptomen bis zur Diagnosestellung war sehr unterschiedlich, bei endokrinen Symptomen insgesamt länger. Bei 25 der 33 Patienten führten endokrine Symptome, meist Zeichen einer Virilisierung, zur initialen ärztlichen Vorstellung.

Der Größendurchmesser der Karzinome war sehr variabel und zeigte einen signifikanten Zusammenhang zum Alter des Patienten. Die molekularpathologischen Untersuchungen erbrachten eine Mutation des Tumorsuppressorgens p53 bei drei von sechs untersuchten Kindern.

Bei Diagnosestellung lag bei 14 Kindern ein Tumor im Stadium I oder II vor, während sich 19 Kinder in den Stadien III und IV präsentierten. Bei zehn Patienten lag bereits eine metastasierte Erkrankung vor. Jüngere Patienten präsentierten sich eher in niedrigeren Stadien als ältere.

Bei 30 Patienten wurde initial eine Resektion des Tumors durchgeführt, bei 24 Kindern gelang diese vollständig. In 10 von 26 Operationen kam es zu einer intraoperativen Tumorruptur, überwiegend in höheren Stadien. Bei drei Kindern lag bei Diagnosestellung ein inoperables Stadium vor. 22 Kinder wurden nach dem einheitlichen Chemotherapie-Schema behandelt. Bei 8 von 15 auswertbaren Patienten zeigte sich ein gutes Ansprechen auf die Behandlung, vier davon befinden sich in anhaltender Remission. Parallel zur zytostatischen Therapie wurde das Adrenokortikozytolytikum Mitotane angewendet, im Mittel über einen Zeitraum von 6,6 Monaten. Die Serumspiegel weisen eine hohe Variabilität auf, relevante Spiegel wurden frühestens nach 50 Tagen erreicht.

Der mittlere Nachbeobachtungszeitraum beträgt 36 Monate. 11 von 33 Patienten befanden sich in erster kompletter Remission, zwei Kinder in zweiter. Bei zwei Patienten lag eine progrediente Erkrankung vor und elf Kinder verstarben an dem Karzinom. Ein Kind verstarb an einer anderen Erkrankung und zwei Patienten entgingen der Nachbeobachtung. Das mittlere Gesamtüberleben beträgt 62 Monate (+/- 7 Monate), das mittlere ereignisfreie Überleben 39 Monate (+/- 6 Monate). Es wurden verschiedene Parameter auf ihren Nutzen als prognostischer Parameter hin untersucht. Das Tumorstadium bei Diagnosestellung, Alter, Tumorgröße und Resektionsausmaß zeigten einen signifikanten Zusammenhang mit der Überlebensrate. Hingegen zeigte sich kein Effekt auf das Gesamtüberleben für die Parameter intraoperative Tumorrupturn, Geschlecht, Seitenlokalisation, Hormonaktivität des Tumors, Proliferationsmarker Ki67 oder Infiltration der V. cava oder Nierenvene.

Aufgrund der Daten der Studie wird empfohlen, bei der Risikostratifizierung wie auch bei der postoperativen Stadieneinteilung das Resektionsausmaß zu berücksichtigen. Erstmals konnten in dieser Arbeit aufgrund der prospektiven Daten statistisch signifikante prognostische Faktoren für das Gesamtüberleben (Alter nach Dichotomisierung, Stadium, Resektionsausmaß und Tumordurchmesser) bzw. für das ereignisfreie Überleben (Geschlecht, Alter nach Dichotomisierung und Tumordurchmesser) ermittelt werden.

Um die weiterhin ernsthafte Prognose des ACC im Kindes- und Jugendalter zu verbessern, ist es unabdingbar, eine internationale multizentrische Therapieoptimierungsstudie mit deutlich höherer Patientenzahl zu initiieren, möglichst im Rahmen der Internationalen Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie (SIOP).

6 Abkürzungsverzeichnis

ACC	Adrenokortikales Karzinom
ACT	Adrenokortikaler Tumor
AGS	Adrenogenitales Syndrom
CR	Komplette Remission (complete remission)
DOD	Erkrankungs-assoziiertes Tod (death of disease)
DOOC	Tod durch andere Ursache/Erkrankung (death of other cause)
EFS	Ereignisfreies Überleben (event-free survival)
HPF	High power field (in der Mikroskopie ein Gesichtsfeld bei größter Auflösung)
IGF-II	Insulin-like growth factor II
LFU	Der Nachsorge entgangen (lost to follow-up)
LOH	Verlust der Heterozygotie (loss of heterozygosity)
MEN	Maligne endokrine Neoplasien
MET	Maligne endokrine Tumoren
NNR	Nebennierenrinde
OS	Gesamtüberleben (overall survival)
PD	Progression
PE	Probeentnahme

7 Literaturverzeichnis

1. Abiven G, Coste J, Groussin L, Anract P, Tissier F, Legmann P, Dousset B, Bertagna X, Bertherat J. Clinical and biological features in the prognosis of adrenocortical cancer: poor outcome of cortisol-secreting tumors in a series of 202 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(7): 2650-5
2. Abraham J, Bakke S, Rutt A, Meadows B, Merino M, Alexander R, Schrupp D, Bartlett D, Choyke P, Robey R, Hung E, Steinberg SM, Bates S, Fojo T. A phase II trial of combination chemotherapy and surgical resection for the treatment of metastatic adrenocortical carcinoma. *Cancer* 2002; 94:2333-2343
3. Ahlmann H, Khorram-Manesh A, Jansson S, Wängberg B, Nillson O, Jacobsson CE, Lindstedt S. Cytotoxic treatment of adrenocortical carcinoma. *World J Surg* 2001; 25:927-933
4. Allolio B, Hahner S, Weismann D, Fassnacht M. Management of adrenocortical carcinoma. *Clin Endocrinol* 2004; 60:273-287
5. Allolio B, Fassnacht M. Clinical review: Adrenocortical carcinoma: Clinical update. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(6):2027-2037
6. Arola J, Salmenkivi K, Liu J, Kahri AI, Heikkilä P. p53 and Ki67 in adrenocortical tumors. *Endocr Res* 2000; 26(4):861-5
7. Arola J, Liu J, Heikkilä V, Salmenkivi K, Voutilainen R, Kahri AI. Expression of inhibin α in adrenocortical tumours reflects the hormonal status of the neoplasm. *J Endocrinol* 2000; 165:223-229
8. Assié G, Antoni G, Tissier F, Caillou B, Abiven G, Gicquel C, Leboulleux S, Travagli JP, Domain C, Bertagna X, Bertherat J, Schlumberger M, Baudin E. Prognostic parameters of metastatic adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2007
9. Ayass M, Gross S, Harper J. High-dose carboplatinum und VP-16 in treatment of metastatic adrenal carcinoma. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1991;13(4):470-2
10. Bates SE, Shieh CY, Mickley LA, Dichek HL, Gazdar A, Loriaux DL, Fojo AT. Mitotane enhances cytotoxicity of chemotherapy in cell lines expressing a multidrug resistance gene (mdr-1/p-glycoprotein) which is also expressed by adrenocortical carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73:18-29
11. Baudin E, Pellegriti G, Bonnay M, Penfornis A, Laplancha A, Vassal G, Schlumberger. Impact of monitoring plasma 1,1-dichlorodiphenildichloroethane (o,p'DDD) levels on the treatment of patients with adrenocortical carcinoma. *Cancer* 2001; 92:1385-1392

12. Baudin E, Docao C, Gicquel C, Vassal G, Bachelot A, Penfornis A, Schlumberger M. Use of a topoisomerase I inhibitor (irinotecan, CPT-11) in metastatic adrenocortical carcinoma. *Ann Oncol* 2002; 13:1806-1809
13. Bergada I, Venara M, Maglio S, Ciaccio M, Diez B, Bergada C, Chemes H. Functional adrenal cortical tumors in pediatric patients. A clinicopathologic and immunohistochemical study of a long term follow-up series. *Cancer* 1996; 77: 771-777
14. Bergenstal DM, Lipsett M, Moy R, Hertz R. Regression of adrenal cancer and suppression of adrenal function in men by o,p'DDD. *Trans Am Physicians* 1959;72:341
15. Bergenstal DM, Hertz R, Lipsett MB, Moy RH. Chemotherapy of adrenocortical cancer with o,p'DDD. *Ann Intern Med* 1960;53:672-82
16. Bernstein L, Gurney JG. Carcinomas and other malignant epithelial neoplasms. In: Ries LAG, Smith MA, Gurney JG. *Cancer and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995 Bethesda MD: National Cancer Institute, SEER program* 1999;139-147
17. Berruti A, Terzolo M, Sperone P, Pia A, Della Casa S, Gross DJ, Carnaghi C, Casalli 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. *End-Rel Cancer* 2005; 12:657-666
18. Bonfig W, Bittmann I, Bechtold S, Kammer B, Noelle V, Arleth S, Raile K, Schwarz HP. Virilising adrenocortical tumours in children. *Eur J Pediatr* 2003; 162:623-628
19. Boulle N, Logié A, Gicquel C, Perin L, Le Bouc Y. Increased levels of insulin-like growth factor II (IGF-II) and IGF-binding protein-2 are associated with malignancy in sporadic adrenocortical tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(5):1713-20
20. Boulle N, Baudin E, Glicquel C, Logié A, Bertherat J, Penfornis A, Bertagna X, Luton JP, Schlumberger M, Le Bouc Y. Evaluation of plasma insulin-like growth factor binding protein-2 as a marker for adrenocortical tumors. *Eur J Endocrinol* 2001; 144:29-36
21. Boven E, Vermorken JB, van Slooten H, Pinedo HM. Complete response of metastasized adrenal cortical carcinoma with o,p'DDD. Case report and literature review. *Cancer* 1984;53:26-29
22. Bugg MF, Ribeiro RC, Roberson PK, Lloyd RV, Sandrini R, Silva JB, Epelman S, Shapiro DN, Parham DM. Correlation of pathologic features with clinical outcome in pediatric adrenocortical neoplasia. A study of brazilian population. *Am J Clin Pathol* 1994; 101:625-629

23. Bukowski RM, Wolfe M, Levine HS, Crawford DE, Stephens RL, Gaynor E, Harker WG. Phase II trial of mitotane and cisplatin in patients with adrenal carcinoma: a Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1993;11(1):161-5
24. Burgess JR, Harle RA, Tucker P, Parameswaran V, Davies P, Greenaway TM, Shepard JJ. Adrenal lesions in a large kindred with multiple endocrine neoplasia type 1. *Arch Surg* 1996; 131(7):699-702.
25. Cagle PT, Hough AJ, Pysker J, Page DL, Johnson EH, Kirkland RT, Holcombe JH, Hawkins EP. Comparison of adrenal cortical tumors in children and adults. *Cancer* 1986; 57:2235-2237
26. Ciftci AO, Senocak ME, Tanvel FC, Büyükpamukcu N. Adrenocortical tumors in children. *J Pediatr Surg* 2001; 36(4):549-54
27. Chandrasekharappa SC, Guru SC, Manickam P, Olufemi SE, Collins FE, Emmert-Buck MR, Debelenko LV, Zhuang Z, Lubensky IA, Liotta LA, Crabtree JS, Wang Y, Roe BA, Weisemann J, Boguski MS, Agarwal SK, Kester MB, Kim YS, Heppner C, Dong Q, Spiegel AM, Burns AL, Marx SJ. Positional cloning of the gene for multiple endocrine neoplasia-type 1. *Science* 1997; 276(5311):404-7.
28. Chanson P, Cadiot G, Murat A. Management of patients and subjects at risk for multiple endocrine neoplasia type 1: MEN 1. GENEM 1. Groupe d'études des Néoplasies Endocriniennes Multiples de type 1. *Horm Res* 1997; 47(4-6):211-20.
29. Chudler RM, Kay R. Adrenocortical carcinoma in children. *Urol Clin North Am* 1989;16(3):469-79
30. Cofield KR, Cantley LK, Geisinger KR, Zagoria RJ, Perrier ND. Adrenocortical carcinoma arising from a long-standing adrenal mass. *Mayo Clin Proc* 2005; 80(2):264-6.
31. Dehner LP, Hill DA. Adrenal cortical neoplasms in children: why so many carcinomas and yet so many survivors? *Pediatr Dev Pathol* 2009; 12(4):284-91
32. Dichtchekenian V, Bragança Pereira CA, Kupermann H, Della Manna T, Damiani D, Ferreira Alves VA, Longato Filho A, Setian N. Adrenocortical carcinoma: prognostic indices based on clinical and immunohistochemical markers. *J Ped Endocrinol Metab* 2005; 18:347-353
33. Dickstein G, Shechner C, Arad E, Best LA, Nativ O. Is there a role for low doses of mitotane (o,p'DDD) as adjuvant therapy in adrenocortical carcinoma? *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83(9):3100-3103
34. Didolkar MS, Bescher RA, Elias EG, Moore RH. Natural history of adrenal cortical carcinoma: a clinicopathologic study of 42 patients. *Cancer* 1980; 47:2153-2161
35. Driver CP, Birch J, Gough DCS, Bruce J. Adrenal cortical tumors in childhood. *Pediatr Hematol Oncol* 1998; 15(6):527-532

36. Dunnick NR. Adrenal carcinoma. *Radiol Clin North Am* 1994;32(1):99-108
37. Fallo F, Pilon C, Barzon L, Pistorello M, Pagotto U, Altavilla G, Boscaro M, Sonino N. Effects of taxol on the human NCI-H295 adrenocortical carcinoma cell line. *Endocr Res* 1996;22(4):709-15
38. Fassnacht M, Kenn W, Allolio B. Adrenal tumors: How to establish malignancy? *J Endocrinol Invest* 2004; 27:387-399
39. Fassnacht M, Hahner S, Polat B, Koschker AC, Kenn W, Flentje M, Allolio B. Adjuvant radiation therapy of the tumor bed prevents local recurrences in adrenocortical carcinoma. *Exp Clin Endocrinol Diabet* 2006;114:S17(abstract P01-003)
40. Federici S, Galli G, Ceccarelli PL, Ferrari M, Cicognani A, Cacciari E, Dòmini R. Adrenocortical tumors in children: a report of 12 cases. *Eur J Pediatr Surg* 1994; 4:21-25
41. Feller N, Hoekman K, Kuiper CM, Linn SC, Verheul HM, Wolthers BG, Popp-Snijders C, Pinedo HM. A patient with adrenocortical carcinoma: characterization of its biological activity and drug resistance profile. *Clin Cancer Res* 1997;3:389-394
42. Figueiredo BC, Stratakis CA, Sandrini R, de Lacerda L, Pianovsky MAD, Giatzakis C, Young HM, Haddad BR. Comparative genomic hybridization analysis of adrenocortical tumors of childhood. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(3):1116-1121
43. Fottner C, Hoeflich A, Wolf E, Weber MM. Role of the insulin-like growth factor system in adrenocortical growth control and carcinogenesis. *Horm Metab Res* 2004; 36:397-405
44. Fraipont F, El Atifi M, Cherradi N, Le Moigne G, Defaye G, Houlgatte R, Bertherat J, Bertagna X, Plouin PF, Baudin E, Berger F, Gicquel C, Chabre O, Feige JJ. Gene expression profiling of human adrenocortical tumors using complementary deoxyribonucleic acid microarrays identifies several candidate genes as markers of malignancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(3):1819-1829
45. Gicquel C, Baudin E, Lebouc Y, Schlumberger M. Adrenocortical carcinoma. *Ann Oncol* 1997; 8:423-427
46. Gicquel C, Bertagna X, Gaston V, Coste J, Louvel A, Baudin E, Bertherat J, Chapuis Y, Duclos JM, Schlumberger M, Plouin PF, Luton JP, Le Bouc Y. Molecular markers and long-term recurrences in a large cohort of patients with sporadic adrenocortical tumors. *Cancer Res* 2001; 61:6762-6767
47. Goldblum JR, Shannon R, Kaldjian EP, Thiny M, Davenport R, Thompson N, Lloyd RV. Immunohistochemical assessment of proliferative activity in adrenocortical neoplasms. *Modern Pathol* 1993; 6:663-668

48. Haak HR, Hermanns J, van de Velde CJ, Lentjes EG, Goslings BM, Fleuren GJ, Krans HM. Optimal treatment of adrenocortical carcinoma with mitotane: results in a consecutive series of 96 patients. *Br J Cancer* 1994;69(5):947-51
49. Hahner S, Fassnacht M. Mitotane for adrenocortical carcinoma treatment. *Curr Opin Investig Drugs* 2005; 6(5):386-394
50. Heppner C, Reincke M, Agarwal SK, Mora P, Allolio B, Burns AL, Spiegel AM, Marx SJ. MEN1 gene analysis in sporadic adrenocortical neoplasms. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:216-219
51. Horstmann M, Merseburger AS, Stenzl A, Kuczyk M. Systemische Therapie maligner Nebennierentumoren. *Urologe* 2006; 45:605-608
52. Hough AJ, Hollifield JW, Page DL, Hartmann WH. Prognostic factors in adrenal cortical tumors – a mathematical analysis of clinical and morphological data. *Am J Clin Pathol* 1979; 72: 390-399
53. Hovi L, Wikström S, Vettenranta K, Heikkilä P, Saarinen-Pihkala UM. Adrenocortical carcinoma in children: a role for etoposide and cisplatin adjuvant therapy? Preliminary report. *Med Pediatr Oncol* 2003;40(5):324-6
54. Hutter Jr AM, Kayhoe DE. Adrenal cortical carcinoma. Results of treatment with o,p'DDD in 138 patients. *Am J Med* 1966;41:581-592
55. Icard P, Goudet P, Charpenay C, Andreassian B, Carnaille B, Chapuis 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
56. Kasperlik-Zaluska AA. Clinical results of the use of mitotane for adrenocortical carcinoma. *Braz J Med Biol Res* 2000; 33:1191-1196
57. Khan TS, Imam H, Juhlin C, Skogseid B, Gröndal S, Tibblin S, Wilander E, Öberg K, Eiksson 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
58. Kjellmann M, Roshani L, The BT, Kallioniemi OP, Höög A, Gray S, Farnebo LO, Holst M, Bäckdahl M, Larsson C. Genotyping of adrenocortical tumors: Very frequent deletions of the MEN1 locus in 11q13 and of a 1-centimorgan region in 2p16. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(2):730-735
59. Kirschner LS. Signaling pathways in adrenocortical cancer. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 968:222-39
60. Kirschner LS, Emerging treatment strategies for adrenocortical carcinoma: a new hope. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(1): 14-21

61. Knöpfle G, Födisch HJ, Holschneider A, Göbel FJ, Pompino HJ. Das Nebennierenrinden-Karzinom im Kindes- und Jugendalter. *Klin Pädiat* 1986; 198:250-256
62. Koch CA, Pacak K, Chrousos GP. The molecular pathogenesis of hereditary and sporadic adrenocortical and adrenomedullary tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(12):5367-84
63. Krzysnik C, Petric G, Jereb B. Complete response of metastatic adrenal cortical carcinoma to o,p'DDD in a child. *Pediatr Hematol Oncol* 1988;5:65-69
64. Lack EE, Mulvihill JJ, Travis WD, Kozakewich HPW. Adrenal cortical neoplasms in the pediatric and adolescent age group. Clinicopathologic study of 30 cases with emphasis on the epidemiological and prognostic factors. *Pathol Annual* 1992; 27: 1-53
65. Lee PDK, Winter RJ, Green OC. Virilizing adrenocortical tumors in childhood: eight cases and a review of the literature. *Pediatrics* 1985; 76:437-444
66. Libé R, Bertherat J. Molecular genetics of adrenocortical tumours, from familial to sporadic diseases. *Eur J Endocrinol* 2005; 153:477-487
67. Lim MC, Tan YO, Chong PY, Cheah JS. Treatment of adrenal cortical carcinoma with Mitotane: outcome and complications. *Ann Acad Med Singapore* 1990;19:540-44
68. Liou LS, Kay R. Adrenocortical carcinoma in children. Review and recent innovations. *Urol Clin North Am* 2000; 27:403-421
69. Logié A, Boulle N, Gaston V, Perin L, Boudou P, Le Bouc Y, Gicquel C. Autocrine role of IGF-II in proliferation of human adrenocortical carcinoma NCI H295R cell line. *J Mol Endocrinol* 1999; 23(1):23-32
70. Loncarevic IF, Hering A, Posorski N, Linden T, Hoyer H, Buesky P. Number of genomic imbalances correlates with the overall survival for adrenocortical cancer in childhood. *Pediatr Blood Cancer* 2008;51(3):356-362
71. Lubitz JA, Freeman L, Okun R. Mitotane use in inoperable adrenal cortical carcinoma. *JAMA* 1973;223(10):1109-12
72. Lucon AM, Pereira MA, Mendonça BB, Zerbini MC, Saldanha LB, Arap S. Adrenocortical tumors: Results of treatment and study of Weiss's score as a prognostic factor. *Rev Hosp Clín Fac Med S Paulo* 2002; 57(6):251-256
73. Luton JP, Cerdas S, Billaud L, Thomas G, Guihaume B, Bertagna X, Laudat MH, Louvel A, Chapuis Y, Blondeau P, Bonnin A, Bricaire H. Clinical features of adrenocortical carcinoma, prognostic factors, and the effect of mitotane therapy. *N Engl J Med* 1990; 322:1195-1201

74. 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
75. Markoe AM, Serber W, Micaily B, Brady LW. Radiation therapy for adjunctive treatment of adrenal cortical carcinoma. *Am J Clin Oncol* 1991;14:170-174
76. Mayer SK, Oligny LL, Yazbeck S, Gagné N, Blanchard H. Childhood adrenocortical tumors: Case series and reevaluation of prognosis – A 24-year experience. *J Ped Surg* 1997; 32(6):911-915
77. Mendonca BB, Lucon AM, Menezes CAV, Saldanha LB, Latronico AC, Zerbini C, Madueira G, Domenice S, Albergaria MAP, Camargo MHA, Halpern A, Liberman B, Arnhold IJP, Bloise W, Andriolo A, Nicolau W, Silva FAQ, Wroclaski E, Arap S, Wajchenberg BL. Clinical, hormonal and pathological findings in a comparative study of adrenocortical neoplasms in childhood and adulthood. *J Urol* 1995; 154:2004-2009
78. Michalkiewicz EL, Sandrini R, Bugg MF, Cristofani L, Caran E, Cardoso AMS, de Lacerda L, Ribeiro RC. Clinical characteristics of small functioning adrenocortical tumors in children. *Med Ped Oncol* 1997; 28:175-178
79. Michalkiewicz E, Sandrini R, Figueiredo B, Miranda ECM, Caran E, Oliveira-Filho AG, Marques R, Pianovski MAD, Lacerda L, Cristofani LM, Jenkins J, Rodriguez-Galindo C, Ribeiro RC. Clinical and outcome characteristics of children with adrenocortical tumors: a report from the International Pediatric Adrenocortical Tumor Registry. *J Clin Oncol* 2004; 22:838-845
80. Moore L, Barker A, Byard RW, Bourne AJ, Ford WD. Adrenal cortical tumors in childhood – clinicopathological features in six cases. *Pathology* 1991; 23(2):94-7
81. Parlowsky T, Bucsky P, Hof M, Kaatsch P. Malignant endocrine tumours in childhood and adolescence – results of a retrospective analysis. *Klin Pädiatr* 1996; 208: 205-209
82. Pianovski MA, Cavalli LR, Figureido BC, Santos SC, Dohman M, Ribeiro RC, Oliveira AG, Michalkiewicz E, Rodrigues GA, Zambetti G, Haddad BR, Lalli E. SF-1 overexpression in childhood adrenocortical tumours. *Eur J Cancer* 2006; 42(8):1040-3
83. Reincke M, Fassnacht M, Väh S, Mora P, Allolio B. Adrenal incidentalomas: a manifestation of the metabolic syndrome? *Endocr Res* 1996;22(4):757-61
84. Reincke M. Mutations in adrenocortical tumors. *Horm Metab Res* 1998; 30:447-455
85. Reincke M, Beuschlein F, Slawik M, Borm K. Molecular adrenocortical tumourigenesis. *Eur J Clin Invest* 2000; 30(Suppl.3):63-68

86. Ribeiro RC, Sandrini Neto RS, Schell MJ, Lacerda L, Sambaio GA, Cat I. Adrenocortical carcinoma in children: a study of 40 cases. *J Clin Oncol* 1990;8(1):67-74
87. Ribeiro RC, Michalkiewicz EL, Figureido BC, DeLacerda L, Sandrini F, Pianovsky MD, Sampaio G, Sandrini R. Adrenocortical tumors in children. *Braz J Med Biol Res* 2000; 33:1225-1234
88. Ribeiro RC, Sandrini F, Figureido B, Zambetti GP, Michalkiewicz E, Lafferty AR, DeLacerda L, Rabin M, Cadwell C, Sampaio G, Cat I, Stratakis CA, Sandrini R. An inherited p53 mutation that contributes in a tissue-specific manner to pediatric adrenal cortical carcinoma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98(16):9330-5
89. Rodriguez-Galindo C, Figueiredo BC, Zambetti GP, Ribeiro RC. Biology, clinical characteristics, and management of adrenocortical tumors in children. *Pediatr Blood Cancer* 2005; 45(3):265-73
90. Sabbaga CC, Avilla SG, Schulz C, Garbers JC, Blucher D. Adrenocortical carcinoma in children: clinical aspects and prognosis. *J Ped Surg* 1993; 28(6): 841-843
91. Saeger W. Histopathological classification of adrenal tumours. *Eur J Clin Invest* 2000; 30 (Suppl. 3) :58-62
92. Sandrini R, Ribeiro RC, de Lacerda L. Extensive personal experience – Childhood adrenocortical tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:2027-2031
93. Schlumberger M, Brugières L, Gicquel C, Travagli JP, Droz JP, Parmentier C. 5-fluorouracil, doxorubicin and cisplatin as treatment for adrenal cortical carcinoma. *Cancer* 1991; 67:2997-3000
94. Schmoll HJ, Höffken K, Possinger K. Kompendium Internistische Onkologie. Springer Verlag, Berlin, 4. Auflage 2005
95. Schteintgart DE. Conventional and novel strategies in the treatment of adrenocortical cancer. *Braz J Med Biol Res* 2000; 33:1197-1200
96. Schteintgart 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. *End-Rel Cancer* 2005; 12:667-680
97. Schulick RD, Brennan MF. Long-term survival after complete resection and repeat resection in patients with adrenocortical carcinoma. *Ann Surg Oncol* 1999; 6(8):719-726
98. Sidhu S, Sywak M, Robinson B, Delbridge L. Adrenocortical cancer: recent clinical and molecular advances. *Curr Opin Oncol* 2004; 16(1):13-8

99. Skogseid B, Larsson C, Lindgren PG, Kvanta E, Rastad J, Theodorsson E, Wide L, Wilander E, Oberg K. Clinical and genetic features of adrenocortical lesions in multiple endocrine neoplasia type 1. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75(1):76-81
100. Skogseid B, Rastad J, Gobi A, Larsson C, Backlin K, Juhlin C, Akerström G, Oberg K. Adrenal lesions in multiple endocrine neoplasia type 1. *Surgery* 1995;118(6):1077-82
101. Stewart JN, Flageole H, Kavan P. A surgical approach to adrenocortical tumors in children: The mainstay of treatment. *J Ped Surg* 2004; 39(5):759-763
102. Stiller CA. International variations in the incidence of childhood carcinomas. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994;3(4):305-10
103. 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
104. Sullivan M, Boileau M, Hodges CV. Adrenal cortical carcinoma. *J Urol* 1978;120(6):660-5
105. Tauchmanová L, Colao A, Marzano LA, Sparano L, Camera L, Rossi A, Palmieri G, Marzano E, Salvatore M, Pettinato G, Lombardi G, Rossi R. Adrenocortical carcinomas: twelve-year prospective experience. *World J Surg* 2004; 28:896-903
106. Teinturier C, Brugières L, Lemerle J, Chaussain JL, Bougnères PF. Corticosurrénales de l'enfant: analyse rétrospective de 54 cas. *Arch Pédiatr* 1996; 3:235-240
107. Teinturier C, Pauchard MS, Brugières L, Landais P, Chaussain JL, Bougnères PF. Clinical and prognostic Aspects of adrenocortical neoplasms in childhood. *Med Ped Oncol* 1999; 32:106-111
108. Terzolo M, Pia A, Berruti A, Osella G, Ali A, Carbone V, Testa E, Dogliotti L, Angeli A. Low-dose monitored mitotane treatment achieves the therapeutic range with manageable side effects in patients with adrenocortical cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:2234-2238
109. 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(1):176-82
110. Terzolo M, Angeli A, Fassnacht M, Daffara F, Tauchmanova L, Conton PA, Rossetto R, Buci L, Sperone P, Grossrubatscher E, Reimondo G, Bollito E, Papotti M, Saeger W, Hahner S, Koschker AC, Arvat E, Ambrosi B, Loli P, Lombardi G, Mannelli M, Bruzzi P, Mantero F, Allolio B, Dogliotti L, Berruti A. Adjuvant mitotane treatment for adrenocortical carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356(23):2372-80.

111. Tucci S, Martins ACP, Suaid HJ, Cologna AJ, Reis RB. The impact of tumor stage on prognosis in children with adrenocortical carcinoma. *J Urol* 2005; 174: 2338-2342
112. Van Slooten H, Moolenaar AJ, van Seters AP, Smeenk P. The treatment of adrenal cortical carcinoma with o,p'DDD: prognostic implications of serum level monitoring. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1984;20(1):47-53
113. van Slooten H, Schaberg A, Smeenk D, Moolenaar AJ. Morphologic characteristics of benign and malignant adrenocortical tumors. *Cancer* 1985; 55:766-773
114. Vargas MP, Vargas HI, Kleiner DE, Merino MJ. Adrenocortical neoplasms: a role of prognostic markers MIB-1, P53 and RB. *Am J Surg Pathol* 1997;21(5):556-62
115. Varley JM, McGown G, Thorncroft M, James LA, Margison GP, Forster G, Evans GR, Harris M, Kelsey AM, Birch JM. Are the low-penetrance TP53 alleles? Evidence from childhood adrenocortical tumors. *Ann J Hum Genet* 1999; 65:995-1006
116. Vassilopoulou-Sellin R, Guinee VF, Klein MJ, Taylor SH, Hess KR, Schultz PN, Samaan NA. Impact of adjuvant mitotane on the clinical course of patients with adrenocortical cancer. *Cancer* 1993; 71:3119-3123
117. Vassilopoulou-Sellin R, Schultz PN. Adrenocortical carcinoma – Clinical outcome at the end of the 20th century. *Cancer* 2001; 92:1113-1121
118. Wachenfeld C, Beuschlein F, Zwermann O, Mora P, Fassnacht M, Allolio B, Reincke M. Discerning malignancy in adrenocortical tumors: are molecular markers useful? *Eur J Endocrinol* 2001; 145: 335-341
119. Wajchenberg BL, Albergarla Pereira MA, Medonca BB, Latronico AC, Campos Carneiro P, Ferreira Alves VA, Zerbini MCN, Liberman B, Gomes GC, Kirschner MA. Adrenocortical carcinoma: Clinical and laboratory observations. *Cancer* 2000; 88:711-736
120. Weber MM, Auernhammer CJ, Kiess W, Engelhardt D. Insulin-like growth factor receptors in normal and tumorous adult human adrenocortical glands. *Eur J Endocrinol* 1997;136(3):296-303
121. Weber MM, Fottner C, Wolf E. The role of the insulin-like growth factor system in adrenocortical tumorigenesis. *Eur J Clin Invest* 2000; 30(Suppl.3):69-75
122. Weiss LM. Comparative histologic study of 43 metastasizing and nonmetastasizing adrenocortical tumors. *Am J Surg Pathol* 1984; 8:163-169
123. Weiss LM, Medeiros LJ, Vickery AL. Pathologic features of prognostic significance in adrenocortical carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1989; 13(3):202-206

124. Wieneke JA, Thompson LDR, Heffess CS. Adrenal cortical neoplasms in the pediatric population. A clinicopathologic and immunophenotypic analysis of 83 patients. *Am J Surg Pathol* 2003; 27(7):867-881
125. Williamson SK, Lew D, Miller GJ, Balcerzak SP, Baker LH, Crawford ED. Phase II trial evaluation of cisplatin and etoposide followed by mitotane at disease progression in patients with locally advanced or metastatic adrenocortical carcinoma. *Cancer* 2000; 88:1159-1165
126. Wooten MD, King DK. Adrenal cortical carcinoma. Epidemiology and treatment with mitotane and a review of the literature. *Cancer* 1993;72(11):3145-55
127. Zancanella P, Pianovski MAD, Oliveira BH, Ferman S, Piovezan GC, Lichtvan LL, Voss SZ, Stingham ST, Calfe LG, Parise GA, Santana MHA, Figureido BC. Mitotane associated with cisplatin, etoposide, and doxorubicine in advanced childhood adrenocortical carcinoma. Mitotane monitoring and tumor regression. *J Pediatr Hematol Oncol* 2006; 28:513-524
128. Zwermann O, Beuschlein F, Mora P, Weber G, Allolio B, Reincke M. Multiple endocrine neoplasia type 1 gene expression is normal in sporadic adrenocortical tumors. *Eur J Endocrinol* 2000; 142:689-695

8 Anhang

Tab. 13: Übersicht über die wichtigsten Parameter der 33 Patienten.

Patient	Geschlecht	Alter bei	Anamnesedauer	Virilisierung	Cushing	Stadium	Seiten-	Testosteron	17-OHP	DHEAS
		Diagnose (Jahre)	(Monate)				lokalisation	erhöht	erhöht	erhöht
1	m	0,2	0,0	nein	nein	IV	re	ja	nein	ja
2	m	1,0	6,0	ja	nein	III	re	ja	ja	ja
3	m	1,9	12,0	ja	nein	II	re	ja	ja	ja
4	m	2,0	7,0	ja	nein	IV	re	nein	k.A.	nein
5	m	2,1	2,0	ja	nein	II	li	ja	k.A.	k.A.
6	m	2,2	26,0	ja	ja	III	li	k.A.	k.A.	ja
7	m	5,1	3,0	ja	nein	II	re	ja	nein	ja
8	m	7,0	12,0	ja	ja	IV	re	ja	k.A.	ja
9	m	9,0	36,0	ja	nein	IV	li	k.A.	k.A.	ja
10	m	11,7	0,8	nein	nein	IV	li	ja	ja	ja
11	w	0,3	1,0	ja	nein	II	re	k.A.	ja	ja
12	w	0,8	4,0	ja	nein	II	li	ja	k.A.	nein
13	w	1,5	2,0	ja	nein	II	li	k.A.	ja	ja
14	w	1,5	2,5	ja	ja	II	li	ja	ja	ja
15	w	2,0	1,5	ja	nein	II	li	ja	ja	ja
16	w	3,2	3,0	ja	nein	I	re	ja	ja	ja
17	w	3,8	6,0	ja	ja	III	re	ja	ja	k.A.
18	w	4,6	2,0	ja	ja	III	li	k.A.	k.A.	k.A.
19	w	5,0	k.A.	ja	nein	III	re	ja	nein	k.A.
20	w	5,8	0,5	nein	nein	IV	re	k.A.	ja	k.A.
21	w	7,0	3,0	ja	ja	II	re	ja	k.A.	ja
22	w	7,1	60,0	ja	ja	II	li	nein	nein	ja
23	w	7,5	0,8	ja	nein	II	re	ja	k.A.	ja
24	w	8,2	2,0	nein	nein	IV	li	nein	nein	k.A.
25	w	8,4	k.A.	ja	nein	II	li	ja	ja	ja
26	w	10,8	3,0	nein	nein	IV	li	k.A.	k.A.	k.A.
27	w	11,7	1,0	ja	ja	IV	re	ja	k.A.	k.A.
28	w	12,0	5,0	ja	ja	IV	re	ja	k.A.	ja
29	w	14,0	3,0	ja	nein	IV	re	ja	ja	ja
30	w	15,5	4,0	ja	nein	III	re	ja	k.A.	ja
31	w	15,9	2,0	nein	nein	II	re	k.A.	k.A.	nein
32	w	16,0	5,0	ja	ja	IV	re	ja	ja	ja
33	w	17,1	8,0	ja	ja	III	li	k.A.	k.A.	ja

Tab. 14: Symptome, Befunde und Laborparameter der 33 Patienten.

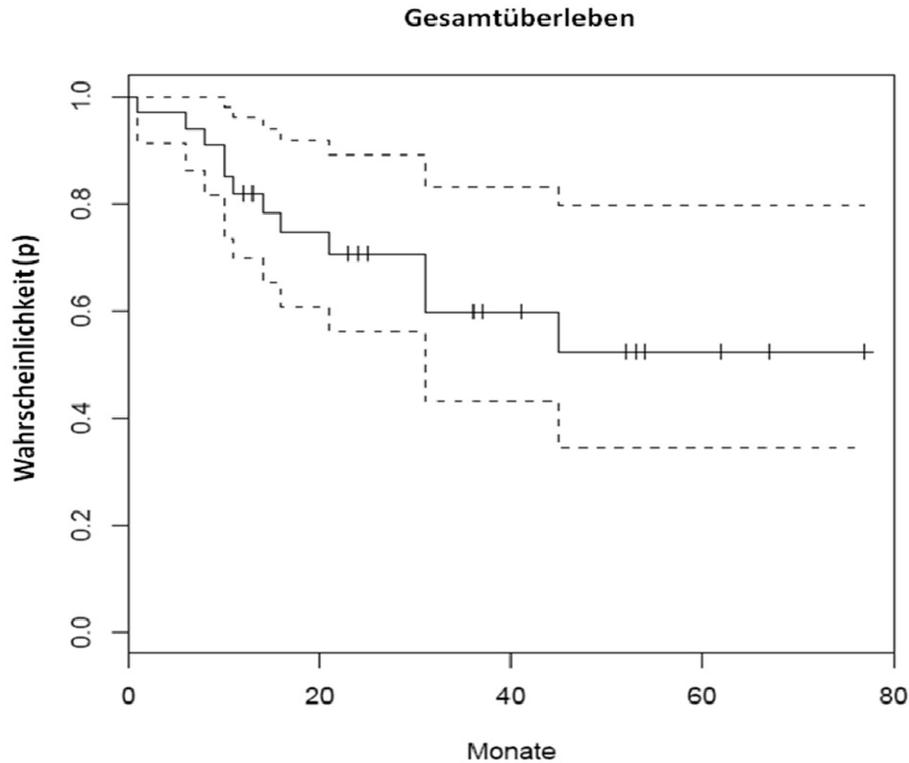
Symptome, die zur Erstvorstellung beim Arzt führten:	Anzahl der Patienten
Endokrine Symptome	25 / 33
Unspezifische Symptome	7 / 33
Keine	1 / 33
Art der endokrinen Symptome:	
Virilisierung	14 / 33
Virilisierung + Cushing-Syndrom	12 / 33
Virilisierung + Feminisierung	1 / 33
Feminisierung	1 / 33
Keine endokrinen Symptome	5 / 33
Erhöhte endokrine Laborparameter:	
DHEA / DHEAS	24 / 26
Testosteron / Dihydrotestosteron	21 / 24
17-OHP	13 / 18
Keinerlei hormonelle Auffälligkeiten	3 / 33
Unspezifische Symptome / Befunde:	
Tastbarer Tumor	10 / 22
Arterieller Hypertonus	8 / 17
Abdominelle Symptomatik (Bauchschmerzen, Erbrechen, Invagination)	6 / 33
Symptomatische Lungenmetastasen	3 / 33
Fieber	2 / 33
Kopfschmerzen	1 / 33
Rückenschmerzen, blutiger Urin, Schwindel	1 / 33
Atemprobleme, Husten	1 / 33
Zufallsbefund	1 / 33

Tab. 15: Makroskopische und mikroskopische Untersuchungsergebnisse. Zur Auswertung lagen von 32 der 33 Patientenberichte vor, die sowohl von der lokalen Pathologie, als auch von der Referenzpathologie stammen (Unterschiede im Nenner aufgrund unvollständiger Daten).

Größe (cm)	Median 8,3 cm (2,3 – 17)		
Gewicht (g)	Median 162 g (34,6 – 1442)		
Tumorvolumen (cm ³)	Median 467,9 cm ³ (4,8 – 4446)		
Eosinophile Zellen	Ja	15 / 25	
	Teilweise/mäßig	8 / 25	
	Überwiegend/stark	2 / 25	
Breite Kollagenfasern	Ja	7 / 14	
	Teilweise	2 / 14	
Gefäßinvasion	Ja	16 / 23	
	Keine eindeutige	3 / 23	
Kapselinvasion	Ja	12 / 27	
	Beginnend	6 / 27	
Diffuses Wachstumsmuster	Solide	16 / 24	
	Trabekulär	4 / 24	
	Nestförmig	4 / 24	
Nekrosen	Ja	24 / 29	Ausgedehnt/hochgradig 5 / 10
			80% 1 / 10
			> 25% 2 / 10
			< 25% 2 / 10
Pleomorphie	Fokal	2 / 29	
	Ja	16 / 23	
Kernatypien	Mäßig	5 / 23	
	Ja	23 / 29	
Nukleoli	Mäßig/gering	5 / 29	
	Prominent	9 / 19	
	Teilweise prominent	8 / 19	
Mitosen	Teilweise mehrere pro Kern	2 / 19	
	Zahlreich	16 / 25	
	Variabel	1 / 25	
Atypische Mitosen	Mäßig	8 / 25	
	Ja	14 / 14	
Mitoserate / 10 HPF	0 – 1	4 / 32	Davon atypisch: 0 / 14
	2 – 5	10 / 32	4 / 14
	6 – 10	1 / 32	1 / 14
	> 10	17 / 32	9 / 14
Ki67-Positivität (in %)	≤ 5%	4 / 27	
	6 – 10%	9 / 27	
	11 – 20%	7 / 27	
	21 – 30%	2 / 27	
	31 – 40%	2 / 27	
	> 40%	3 / 27	

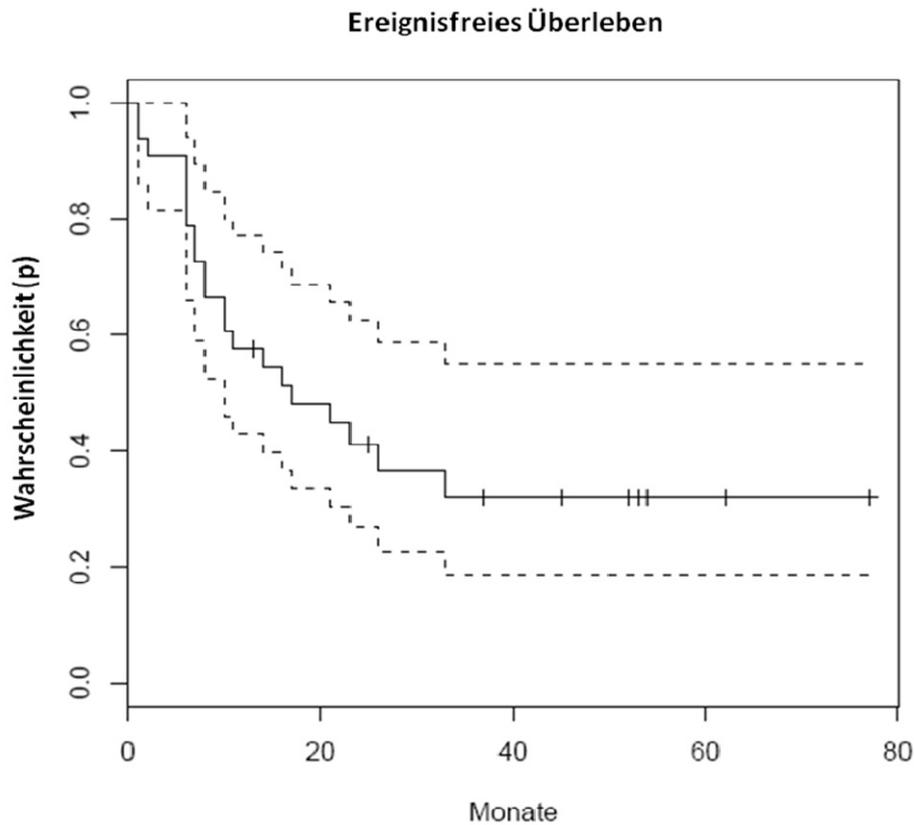
Tab. 16: Auswertung und Ansprechen der 22 Patienten auf die Chemotherapie. *Chemotherapie im ersten Rezidiv, *CR* komplette Remission, *PR* partielle Remission, *PD* Progression, *DOD* Tod durch ACC, *LFU* der Nachsorge entgangen.

Pat.	Stadium	Ansprechen	Aktueller Status	Follow-up (Monate)
1	II*	2. CR nach hepatischen Metastasen bei Rezidiv	2. CR	29
2	II*	CR durch neoadj. Chemotherapie u. anschließender R0-Resektion	2. CR	11
3	III	PR durch neoadj. Chemotherapie gefolgt von R0-Resektion	1. CR	27
4	III	PR durch neoadj. Chemotherapie gefolgt von R0-Resektion	1. CR	81
5	II*	PR für sechs Monate, PD unter Chemotherapie	PD	17
6	IV	PR für neun Monate, PD unter Chemotherapie	DOD	15
7	IV	PR für drei Monate, PD unter Chemotherapie	DOD	10
8	IV	PR für drei Monate, PD unter Chemotherapie	DOD	9
9	III	Kein Ansprechen	PD	14
10	IV	Kein Ansprechen	DOD	21
11	IV	Kein Ansprechen	DOD	16
12	IV	Kein Ansprechen	DOD	11
13	IV	Kein Ansprechen	DOD	10
14	IV	Kein Ansprechen	DOD	6
15	IV	Kein Ansprechen	DOD	1
16	II	Nicht beurteilbar	LFU	36
17	II	Nicht beurteilbar	1. CR	21
18	III	Nicht beurteilbar	1. CR	25
19	III	Nicht beurteilbar	DOD	45
20	IV	Nicht beurteilbar	LFU	77
21	IV	Nicht beurteilbar	2. CR	67
22	IV	Nicht beurteilbar	DOD	31



Zeit (Monate)	n Patienten	n Ereignisse	Überleben	Standardfehler	Unteres 95% KI	Oberes 95% KI
1	33	1	0,97	0,0298	0,913	1
6	32	1	0,939	0,0415	0,861	1
8	31	1	0,909	0,05	0,816	1
10	30	2	0,848	0,0624	0,735	0,98
11	28	1	0,818	0,0671	0,697	0,961
14	23	1	0,783	0,073	0,652	0,94
16	21	1	0,745	0,0785	0,606	0,916
21	19	1	0,706	0,0836	0,56	0,891
31	13	2	0,597	0,1	0,43	0,829
45	8	1	0,523	0,112	0,344	0,795

Abb. 13: Kaplan-Meier-Analyse der Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit, n = 33. In der Grafik ist die Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit mit dem oberen und unteren 95% Konfidenzintervall eingezeichnet.



Zeit (Monate)	n Patienten	n Ereignisse	Überleben	Standardfehler	Unteres 95% KI	Oberes 95% KI
1	33	2	0,939	0,0415	0,861	1
2	31	1	0,909	0,05	0,816	1
6	30	4	0,788	0,0712	0,66	0,94
7	26	2	0,727	0,0775	0,59	0,896
8	24	2	0,667	0,0821	0,524	0,849
10	22	2	0,606	0,0851	0,46	0,798
11	20	1	0,576	0,086	0,43	0,772
14	18	1	0,544	0,087	0,397	0,744
16	17	1	0,512	0,0876	0,366	0,716
17	16	1	0,48	0,0877	0,335	0,687
21	15	1	0,448	0,0875	0,305	0,657
23	12	1	0,41	0,0878	0,27	0,624
26	9	1	0,365	0,0891	0,226	0,589
33	8	1	0,319	0,0889	0,185	0,551

Abb. 14: Kaplan-Meier- Analyse der ereignisfreien Überlebenswahrscheinlichkeit, $n = 33$. In der Grafik ist die Wahrscheinlichkeit des ereignisfreien Überlebens zusammen mit dem oberen und unteren 95% Konfidenzintervall eingezeichnet.

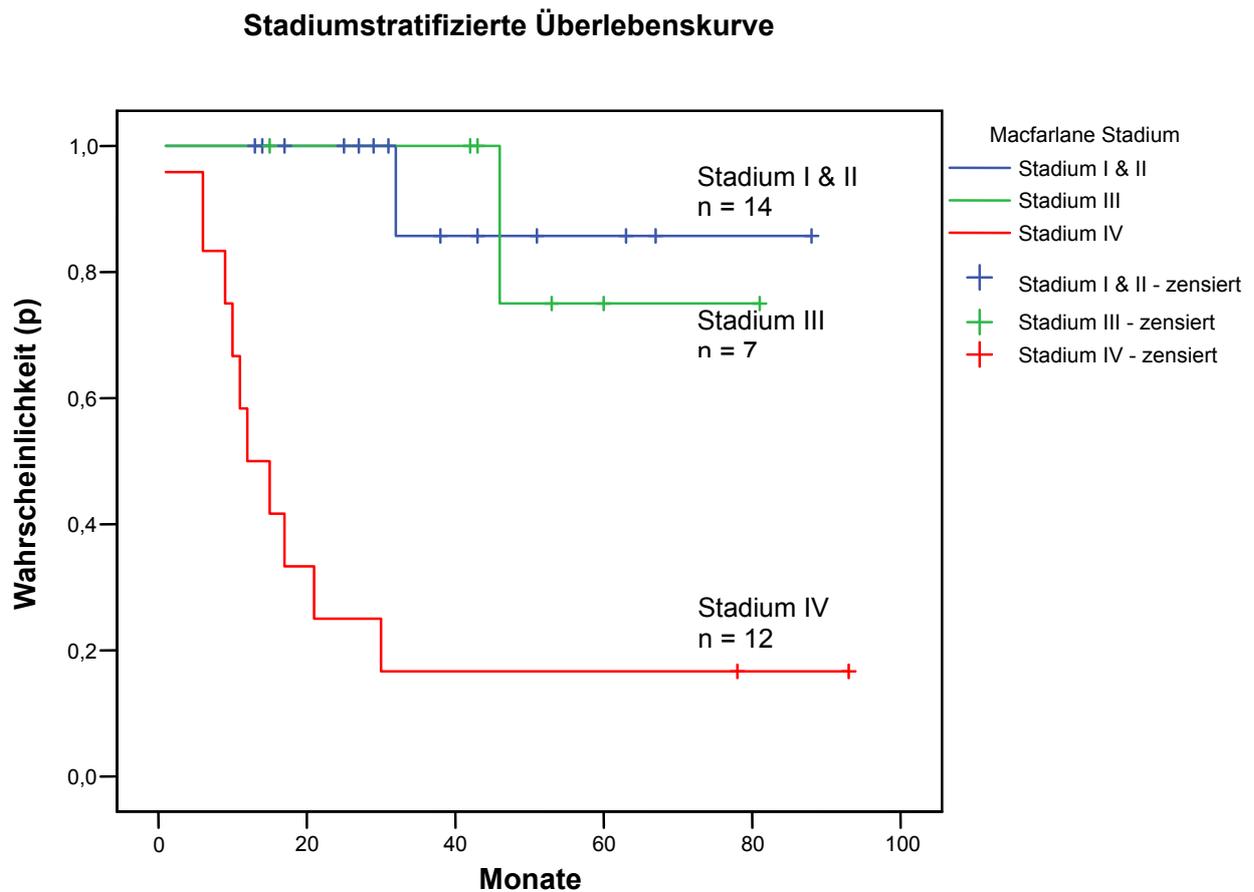


Abb. 15: Kaplan-Meier-Analyse des stadiumstratifizierten Überlebens ($p = 0,0047$ und $p = 0,0001$ im Log-Rank-Test jeweils für den Vergleich von St. I & II versus St. III und St. IV), $n = 33$.

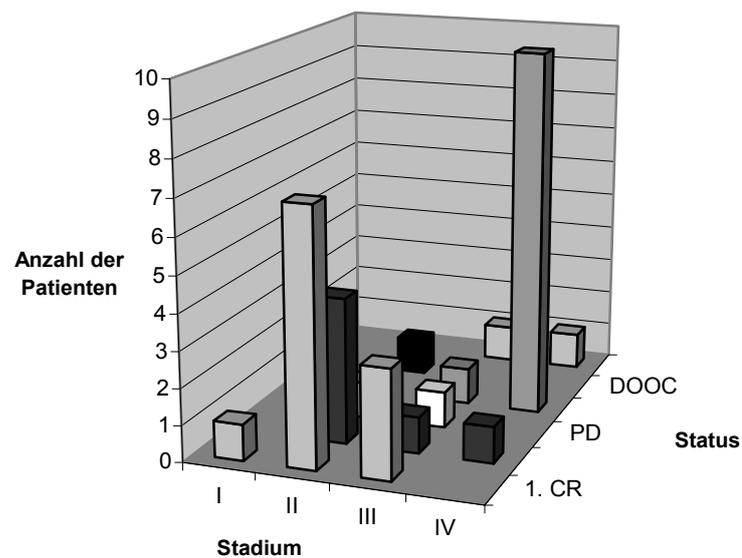


Abb. 16: Stadium in Bezug auf das Überleben, $n = 33$. 1. CR 1. komplette Remission, 2. CR 2. komplette Remission, PD Progression, DOD Erkrankungs-assoziiierter Tod, DOOC Tod durch andere Ursache, LFU der Nachsorge entgangen.

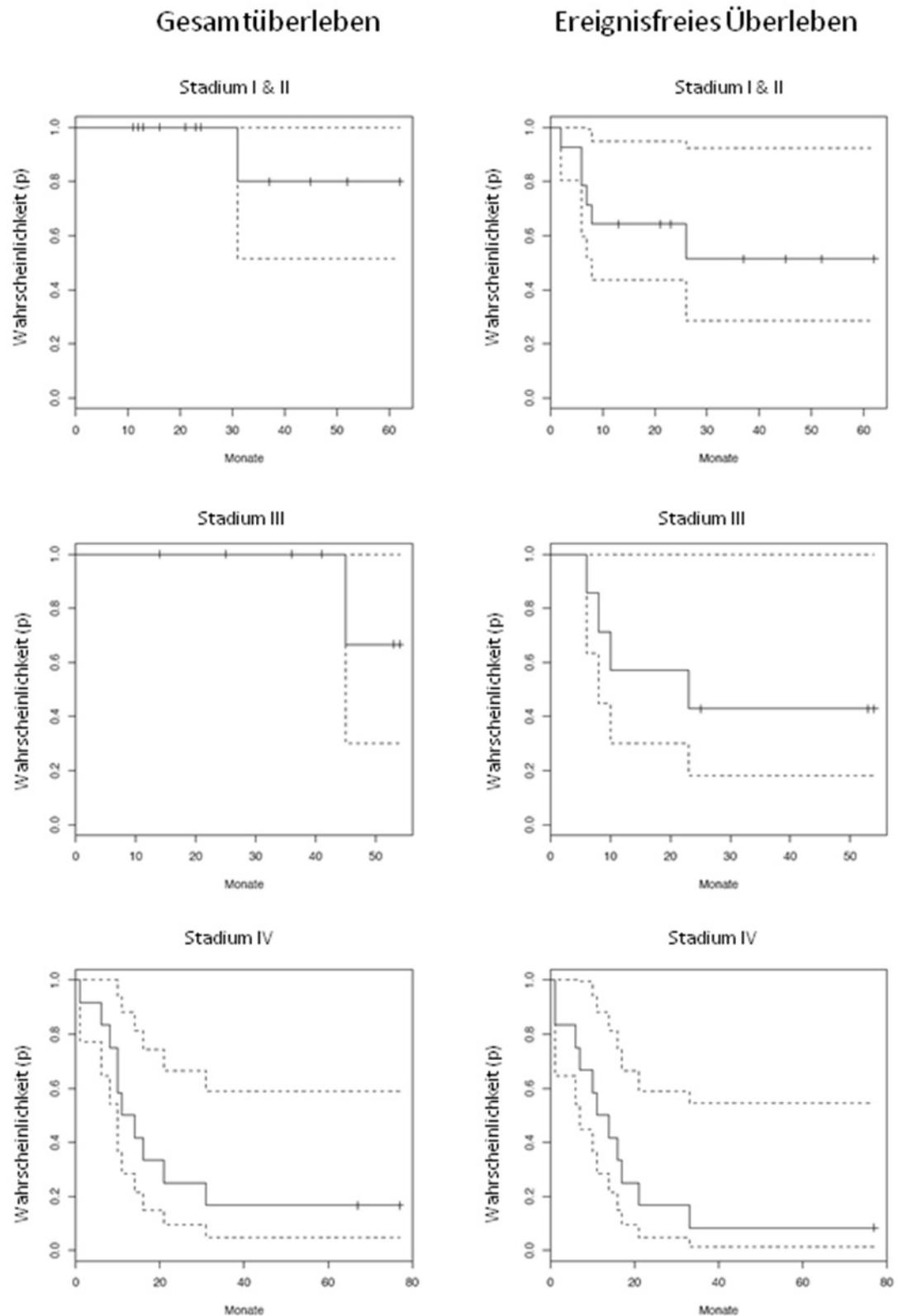


Abb. 17: Kaplan-Meier-Analyse des Gesamt- und ereignisfreien Überlebens getrennt nach den Stadien I bis IV (gestrichelte Linie = 95%-Konfidenzintervall).

Altersstratifizierte Überlebenskurve

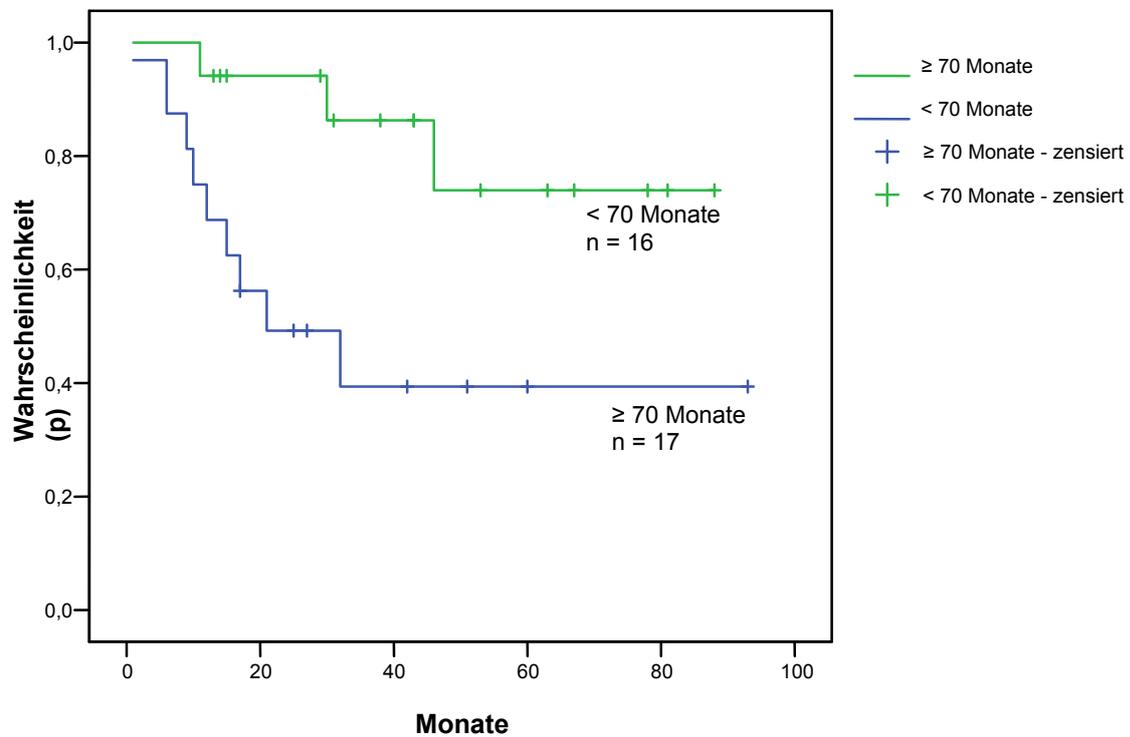


Abb. 18: Kaplan-Meier-Analyse des altersstratifizierten Überlebens, $n = 33$, als Grenzwert wurden 70 Monate (= 5,8 Jahre), entsprechend dem Median des Alters der Studienpatienten bei Diagnosestellung angesetzt.

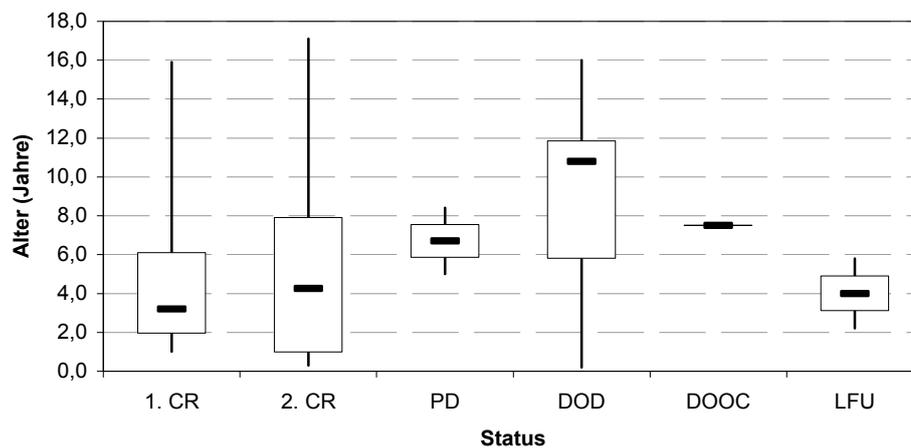


Abb. 19: Boxplot-Darstellung des Alters bei Diagnosestellung in Bezug auf das Überleben. *1. CR* 1. komplette Remission, *2. CR* 2. komplette Remission, *PD* Progression, *DOD* Erkrankungs-assoziiierter Tod, *DOOC* Tod durch andere Ursache, *LFU* der Nachsorge entgangen.

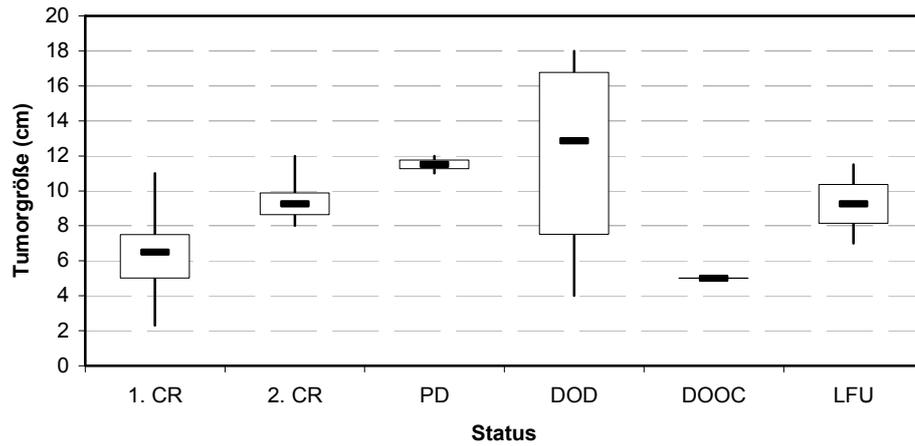


Abb. 20: Boxplot-Darstellung der Tumorgroße in Bezug auf das Überleben. 1. CR 1. komplette Remission, 2. CR 2. komplette Remission, PD Progression, DOD Erkrankungs-assoziiierter Tod, DOOC Tod durch andere Ursache, LFU der Nachsorge entgangen.

Überlebensfunktion stratifiziert nach Resektionsstatus

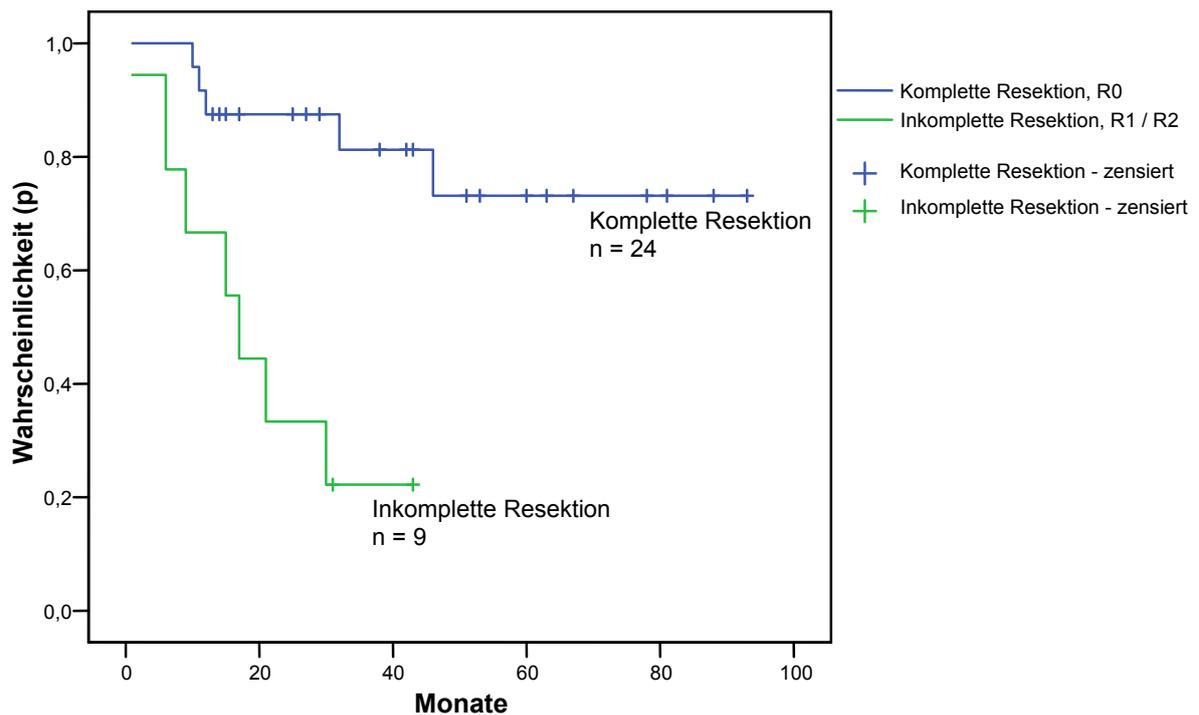


Abb. 21: Kaplan-Meier-Analyse des Überlebens stratifiziert nach Resektionsausmaß, $n = 33$, R0 komplette Resektion, R1 mikroskopisch inkomplette Resektion, R2 makroskopisch inkomplette Resektion.

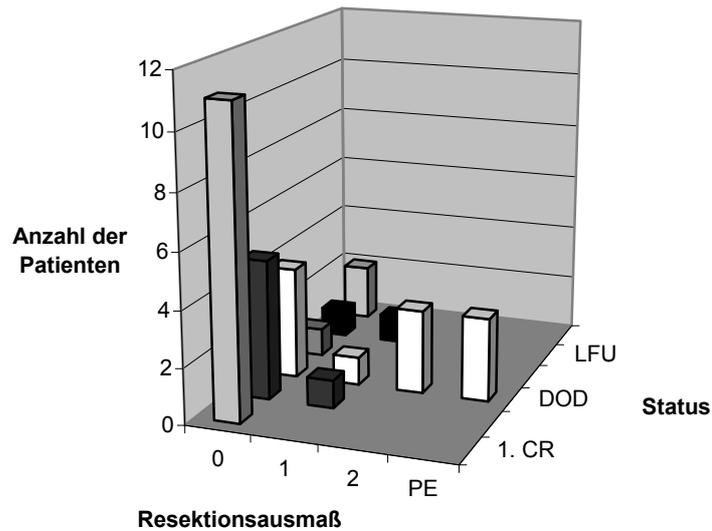


Abb. 22: Resektionsausmaß in Bezug auf das Überleben, $n = 33$. *R0* komplette Resektion, *R1* mikroskopisch inkomplette Resektion, *R2* makroskopisch inkomplette Resektion, *PE* explorative Laparotomie mit Probeentnahme. *1. CR* 1. komplette Remission, *2. CR* 2. komplette Remission, *PD* Progression, *DOD* Erkrankungs-assoziiertes Tod, *DOOC* Tod durch andere Ursache, *LFU* der Nachsorge entgangen.

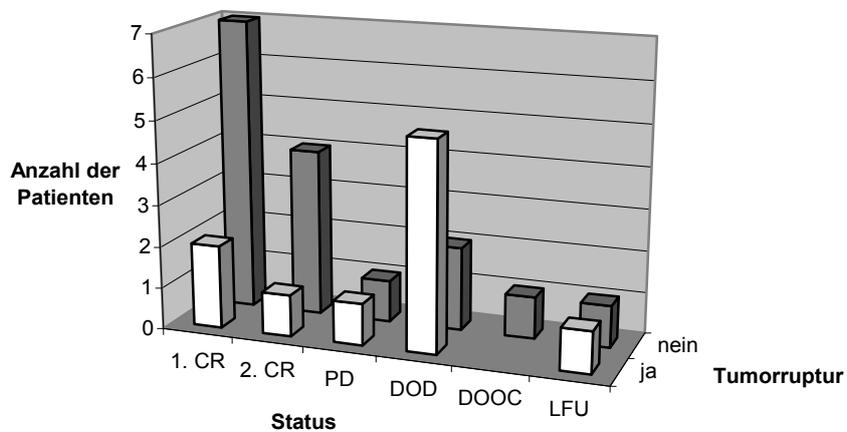


Abb. 23: Tumorrupturn in Bezug auf das Überleben, $n = 26$, da von sieben Kindern keine Angaben über eine Ruptur vorliegen. *1. CR* 1. komplette Remission, *2. CR* 2. komplette Remission, *PD* Progression, *DOD* Erkrankungs-assoziiertes Tod, *DOOC* Tod durch andere Ursache, *LFU* der Nachsorge entgangen.

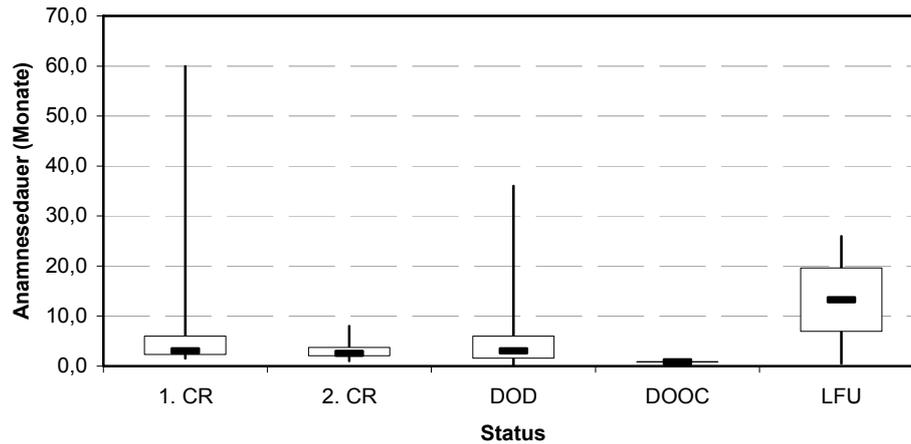


Abb. 24: Boxplot-Darstellung der Anamnesedauer (Monate) in Bezug auf das Überleben, $n = 31$, da bei zwei Kindern keine Angaben über die Anamnesedauer vorliegen. *1. CR* 1. komplette Remission, *2. CR* 2. komplette Remission, *DOD* Erkrankungs-assoziiertes Tod, *DOOC* Tod durch andere Ursache, *LFU* der Nachsorge entgangen.

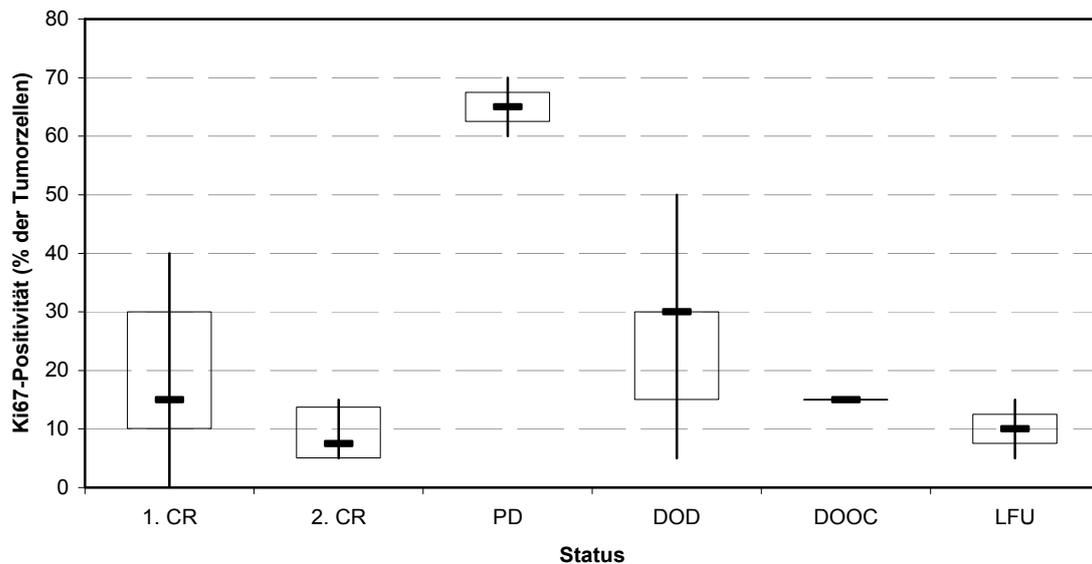


Abb. 25: Boxplot-Darstellung der Ki67-Positivität in Bezug auf das Überleben, $n = 27$, da von sechs Kindern keine Daten dazu vorliegen. *1. CR* 1. komplette Remission, *2. CR* 2. komplette Remission, *PD* Progression, *DOD* Erkrankungs-assoziiertes Tod, *DOOC* Tod durch andere Ursache, *LFU* der Nachsorge entgangen.

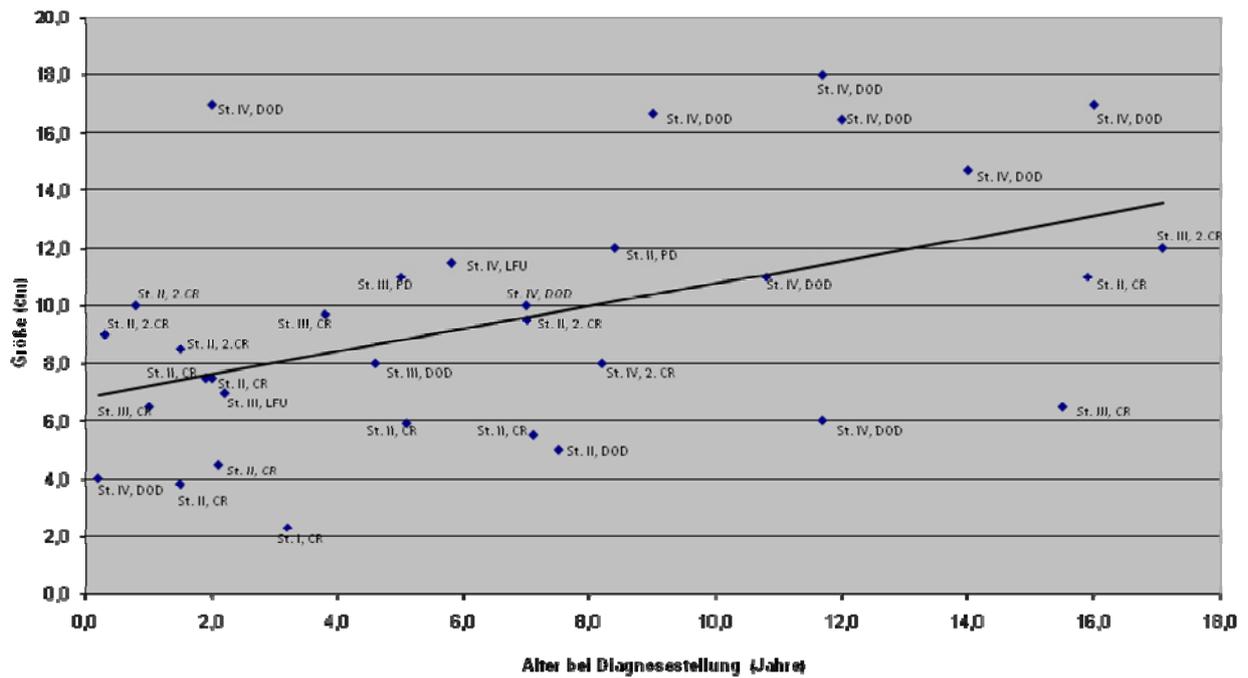


Abb. 26: Größe in Bezug auf das Alter bei Diagnosestellung mit Trendlinie. Für die einzelnen Patienten sind jeweils das Stadium bei Diagnosestellung und der Status am Ende der Nachbeobachtungszeit eingezeichnet.

9 Veröffentlichungen

9.1 Abstracts

Bleckmann K, Linden T, von Hinüber R, Frühwald M, Bucsky P. Kombinierte Chemo- und Mitotanetherapie des Nebennierenrindenzarzinoms im Kindes- und Jugendalter. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 2006;154(10):1065

Bleckmann K, Linden T, Frühwald M, Bucsky P. Das Nebennierenrindenzarzinom (ACC) im Kindes- und Jugendalter: Vorläufige Ergebnisse der prospektiven, multizentrischen, interdisziplinären Therapiestudie GPOH MET 97. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 2007; 155(9):877

Bleckmann K, Linden T, Frühwald M, Bucsky P. Adrenocortical Cancer in Childhood and Adolescence – Preliminary Results of the Prospective Interdisciplinary Multicenter Therapy Study GPOH-MET 97. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 2007; 155(10):995

9.2 Poster

„Kombinierte Chemo- und Mitotanetherapie des Nebennierenrindenzarzinoms im Kindes- und Jugendalter“, 2. Gemeinsame Tagung der Arbeitsgemeinschaften Pädiatrische Endokrinologie und Pädiatrische Diabetologie e.V., 17.-19.11.06, Dresden

„Das Nebennierenrindenzarzinom (ACC) im Kindes- und Jugendalter: Vorläufige Ergebnisse der prospektiven, multizentrischen, interdisziplinären Therapiestudie GPOH MET 97“, 3. Gemeinsame Tagung der Arbeitsgemeinschaften Pädiatrische Endokrinologie und Pädiatrische Diabetologie e.V., 2.-4.11.07, Mainz

9.3 Vortrag

„Adrenocortical cancer (ACC) in childhood and adolescence – Preliminary results of the prospective, interdisciplinary, multicentre study GPOH-MET 97“, 69. wissenschaftliche Halbjahrestagung der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH), 24.-25.11.07, Frankfurt

10 Danksagungen

Ich danke meinem lieben „Doktor-Papa“ Prof. Dr. med. Peter Bucsky für die Überlassung des interessanten Themas, die immer währende geduldige und freundliche Unterstützung und Förderung meiner Arbeit und die Vielzahl wertvoller Hinweise und Anregungen. Ich bewundere sein Engagement und die Begeisterung für die pädiatrische Onkologie und Hämatologie.

Ebenso danke ich Herrn Dr. med. Tobias Linden für die Betreuung der Arbeit, die Unterstützung und stetige Motivation. Auch Frau Möller möchte ich für die hilfreiche und freundliche Unterstützung danken.

Herrn Dr. med. Igl aus dem Institut für Biomathematik sei gedankt für die statistische Beratung und Herrn Prof. Iven aus dem Institut für Pharmakologie für die Überlassung der Mitotane-Serumspiegel.

Ein ganz besonderer Dank geht an meine lieben Eltern, meinen Bruder und meine Freunde für den Rückhalt, die Ratschläge, Unterstützung und Motivation.

11 Lebenslauf

Name Kirsten Bleckmann
Anschrift Schauenburgerstr. 33
24105 Kiel
Geburtsdatum 04.01.1982
Geburtsort Essen

Schulbildung

1988 – 1992 Von-Einem-Grundschule, Essen
1992 – 2001 Maria-Wächtler-Gymnasium, Essen
2001 Allgemeine Hochschulreife

Studium

2001 – 2003 Humanmedizin, Universität Göttingen, vorklinischer Abschnitt
2003 Ärztliche Vorprüfung
2003 – 2006 Humanmedizin, Universität zu Lübeck, klinischer Abschnitt
2005 - 2010 Dissertation in der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin,
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck unter der
Leitung von Prof. Dr. med. P. Bucszy
2006 – 2007 Praktisches Jahr
2007 Ärztliche Prüfung

Ärztliche Tätigkeit

Seit 2008 Assistenzärztin, Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Hämatologie und
Onkologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel

Kiel, im Juli 2010