

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik IV
Klinikum der
Ludwig-Maximilians-Universität München

Vorstand: Univ. Prof. Dr. Martin Reincke

**Rückschlüsse auf Therapieansprechen und Krankheitsprognose von
Patienten mit Nebennierenrindenkarzinom unter adjuvanter
Mitotanetherapie, anhand des Signalverhaltens der verbleibenden
Nebenniere in der FDG-PET/CT**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Ruben Loewe
aus Bremen
2021

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. F. Beuschlein

Mitberichterstatter:
PD Dr. G. Böning
Prof. Dr. M. Staehler

Mitbetreuung durch die
promovierte Mitarbeiterin: Dr. Natalie Rogowski-Lehmann

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 04.02.2021

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung.....	1
1.1 Die Nebenniere.....	1
1.2 Tumore der Nebennieren.....	1
1.3 Das Nebennierenrindenkarzinom.....	2
1.3.1 Epidemiologie.....	2
1.3.2 Klinik.....	3
1.3.3 Diagnostik.....	4
1.3.4 Therapie.....	10
2 Fragestellung/Zielsetzung.....	13
3 Material und Methoden.....	14
3.1 Patientenkollektiv.....	14
3.2 Datenerhebung.....	15
3.2.1 Untersuchungszeitpunkte.....	15
3.2.2 Bestimmung des Mitotane-Plasmaspiegels.....	16
3.2.3 Bildgebung.....	16
3.3 Auswertung der 18F-FDG-PET/CT.....	17
3.3.1 SUV Nebenniere.....	18
3.3.2 SUV Leber/ Mediastinum.....	19
3.4 Statistische Verfahren.....	20
4 Ergebnisse.....	21
4.1 Systemischer FDG-Uptake.....	21
4.2 FDG-Uptake der Nebenniere.....	25
4.2.1 Kontrollgruppe.....	25
4.2.2 Mitotanegruppe.....	28
4.3 Morphologisches Korrelat des adrenalen FDG-Uptakes.....	36
4.4 Gruppenvergleiche.....	37
4.4.1 Mitotanegruppe (OP / Mitotanebeginn als Bezugspunkt).....	37
4.4.2 Mitotanegruppe (OP) und Kontrollgruppe.....	39
4.5 Adrenaler FDG-Uptake als prognostischer Marker.....	40
4.5.1 Höchster Uptake.....	40
4.5.2 Individuelles Verlaufsmuster.....	43
5 Diskussion.....	47
5.1 Systemischer FDG-Uptake.....	47
5.2 FDG-Uptake der Nebenniere.....	48
5.2.1 Uptake und Mitotanetherapie.....	49
5.2.2 Uptake und Operation.....	51
5.2.3 Uptake und morphologisches Korrelat.....	52
5.3 FDG-Uptake als prognostischer Marker.....	53
5.4 Limitationen.....	53
5.4.1 Patientenkollektiv.....	53
5.4.2 Datenerhebung.....	54
5.4.3 Auswertung der 18F-FDG-PET/CT.....	55
5.5 Ausblick.....	56
6 Zusammenfassung.....	58
7 Verzeichnis der Abkürzungen und Akronyme.....	59
8 Literaturverzeichnis.....	60
9 Anhang.....	70

10 Danksagung.....	74
11 Eidestattliche Versicherung.....	75

1 Einleitung

1.1 Die Nebenniere

Die Nebenniere (NN) ist ein paarig angelegtes endokrines Organ im Retroperitoneum. Die rechte NN liegt oberhalb des Nierenpols und zwischen der Leber, der inferioren Vena cava und dem Crus dextrum des Diaphragmas. Die linke NN hingegen liegt zwischen der Aorta, dem Crus sinistrum des Diaphragmas und eher anteromedial des linken Nierenpols (1). In den NN lassen sich zwei funktionell und Entwicklungsgeschichtlich unterschiedliche Anteile unterscheiden: Das Nebennierenmark und die Nebennierenrinde (NNR). Das Nebennierenmark ist für die Produktion von Katecholaminen zuständig. Es kann somit funktionell dem sympathischen Nervensystem zugeordnet werden.

Die Nebennierenrinde unterteilt sich histologisch und funktionell in drei Zonen:

Die schmale Zona glomerulosa liegt direkt unter der Organkapsel und produziert das Mineralkortikoid Aldosteron. Dieses ist beteiligt an der Regulation des Elektrolyt- und Wasserhaushalts des Körpers. Die breitere Zona fasciculata schließt sich nach innen an und produziert Glukokortikoide. Hierzu zählt vor allem das Kortisol, mit seinen vielfältigen Wirkungen auf den Stoffwechsel und das Immunsystem. Die dritte Zone wird von der Zona reticularis gebildet. Hier werden androgene Geschlechtshormone wie zum Beispiel das Dehydroepiandrosteron produziert. Neben dem hieraus synthetisierten Testosteron werden auch geringe Mengen an Östrogenen ausgeschüttet.

1.2 Tumore der Nebennieren

Tumore der NN können sowohl das Mark, als auch die Rinde betreffen. Sie können hormonell aktiv oder inaktiv sein und benigne oder selten auch maligne Eigenschaften aufweisen. Die häufigsten Tumore der NN sind gutartige, hormonell inaktive Adenome (2).

Hormonproduzierende Tumore des NN-Marks oder der sympathischen Paraganglien, werden als Phäochromozytome bzw. Paragangliome bezeichnet. Die Inzidenz beträgt jährlich etwa 1/100.000. Das Phäochromozytom wird

primär durch einen Katecholaminexzess auffällig. Dieser äußert sich bei den Patienten durch Symptome wie z.B. Kopfschmerzen, Hyperhydrose, Palpitationen und Zittern. Die Mehrheit der Phäochromozytome sind gutartig, nur 10-17% entfallen auf das maligne Phäochromozytom (3).

Hormonproduzierende Tumore der NNR können benigne Adenome oder selten maligne Nebennierenrinden-Karzinome (NNR-Ca) sein. Sie führen je nach hormoneller Aktivität zu verschiedenen Krankheitsbildern:

- Aldosteron produzierende Tumore der Zona glomerulosa führen zu einem Conn-Syndrom. Dieses äußert sich bei den Betroffenen häufig durch Hypokaliämie und Hypertonie.
- Glukokortikoid produzierende Tumore der Zona fasciculata verursachen ein Cushing-Syndrom. Typische Symptome sind eine stammbetonte Adipositas, eine Facies lunata, Striae rubrae und proximale Muskelschwäche (besonders der Gesäß- und Oberschenkelmuskulatur).
- Androgen produzierende Tumore der Zona reticularis können sich bei weiblichen Patienten mit den Symptomen einer Amenorrhoe und Virilisierungsscheinungen (z.B. Hirsutismus, Akne) äußern.
- Östrogen produzierende Tumore können bei männlichen Patienten eine Gynäkomastie und Hodenatrophie verursachen.

1.3 Das Nebennierenrindenkarzinom

1.3.1 Epidemiologie

Unter den Tumoren der NN stellt das NNR-Ca eine sehr seltene Erkrankung dar, mit einer jährlichen Inzidenz von nur ungefähr 0,5-2 Erkrankungen pro einer Million Einwohner (4-9). Bei der Altersverteilung zeigt sich ein Häufigkeitsgipfel zwischen 40 und 50 Jahren, grundsätzlich kann die Erkrankung aber in jedem Alter auftreten. Frauen sind mit einem Verhältnis von etwa 1,5:1 häufiger betroffen (6, 10).

1.3.2 Klinik

Das NNR-Ca wird oft erst spät symptomatisch. Der größte Anteil der Patienten befindet sich bei Diagnosestellung im Stadium II des European Network for the Study of Adrenal Tumors (ENSAT), welches einen lokalen, nicht infiltrierenden Tumor mit einem Durchmesser größer 5 cm beschreibt (vgl. Tabelle 2). Etwa 20% der Fälle werden jedoch erst im metastasierten Stadium IV diagnostiziert (7, 8, 11). Die Metastasen befinden sich am häufigsten in der Leber (48%), gefolgt von Lunge (45%), Lymphknoten (29%) und Knochen (13%). Im Rahmen einer Lokalinfektion sind in 26% der Fälle die Nieren und in 9% die Vena Cava mitbetroffen (7).

Die ersten klinischen Zeichen der Erkrankung beruhen in der Mehrzahl auf einem tumorbedingten Hormonexzess durch die endokrine Aktivität des NNR-Ca: Etwa 60% der Erkrankten stellen sich aus diesem Grund bei einem Arzt vor. Auffällige Werte in der Hormondiagnostik - im Sinne einer subklinischen endokrinen Autonomie - lassen sich sogar in bis zu 80% der Fälle nachweisen (12).

Die gleichzeitig vermehrte Sekretion von Cortisol und Androgenen stellt mit 47% die mit Abstand häufigste Manifestation eines hormonell aktiven NNR-Ca dar. Etwa 27% der NNR-Ca produzieren ausschließlich vermehrt Cortisol (13). Die alleinige Überexpression von Androgenen betrifft 6-7% der NNR-Ca (13), ein Aldosteronexzess ist hingegen eine Rarität (12, 14). In ca. 20% der Fälle sind die Tumore hormonell inaktiv (15). Etwa ein Drittel aller Patienten wird primär nicht durch die Folgen eines Hormonexzesses auffällig. Bei diesen Patienten handelt es sich häufig um Zufallsbefunde in der Bildgebung, die im Rahmen einer anderen Fragestellung durchgeführt worden waren (16, 17).

Außerdem entstehen bei bis zu einem Drittel aller Patienten Symptome durch die lokale Raumforderung. Hierzu gehören vor allem Abdominal- und/oder Rückenschmerzen. Auch Völlegefühl, Übelkeit und Erbrechen können auftreten (9, 16). Beschwerden im Sinne einer B-Symptomatik sind eher selten (16, 17).

Der weitere Verlauf der Erkrankung hängt stark vom Zeitpunkt der Diagnose ab, die mittlere krankheitsspezifische Überlebenszeit beträgt 46 Monate (18). Die durchschnittliche 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei 47%. Je nach Stadium gibt

es aber enorme Unterschiede. Während bei einer Diagnose in Stadium I das 5-Jahres-Überleben 82-84% beträgt, fällt es in Stadium II, III und IV auf 61-63%, 50-51%, bzw. 13-15% (12, 18).

Weitere prognostische Faktoren sind die Kombination und Anzahl der befallenen Organe sowie die Mitoserate des Primärtumors (19). Die Mitoserate spiegelt sich auch im Ki67-Index wider (20). Ki67 ist ein Protein, das immunhistochemisch bestimmt werden kann und als Proliferationsmarker dient. Dieser wurde 2015 in einer großen europäischen Studie als stärkster prognostischer Marker des NNR-Ca identifiziert (21). Demnach orientiert sich aktuell auch die Empfehlung einer adjuvanten Therapie am Ki67-Index.

1.3.3 Diagnostik

Die primäre Diagnostik des NNR-Ca stützt sich auf drei Säulen: Der Klinik des Patienten, der ausführlichen, gezielten Labordiagnostik und der geeigneten Bildgebung. Die endgültige Diagnose kann erst postoperativ in der histologischen Untersuchung erfolgen.

1.3.3.1 Labor

Eine ausführliche endokrinologische Labordiagnostik ist für die primäre Diagnose eines NNR-Ca unerlässlich. In diesem Zusammenhang wird nach einer vermehrten Sekretion von Glukokortikoiden, Mineralkortikoiden, Sexual- oder intermediären Steroiden untersucht (Tab.1). Hierdurch können Tumormarker für spätere Verlaufskontrollen identifiziert werden. Weiterhin kann das perioperative Management verbessert werden, um etwa eine postoperative Substitutionspflichtigkeit abschätzen zu können.

Des Weiteren werden die Plasma-Metanephrene oder die Ausscheidung von Katecholaminen im Urin untersucht, wodurch sich ein Phäochromozytom ausschließen lässt. Dieses kann sich in der Bildgebung ähnlich dem NNR-Ca darstellen und ist eine wichtige Differentialdiagnose (5).

Hormondiagnostik	Testform
Glucocorticoid-Exzess (mind. 3 der 4 Teste)	Dexamethason-Kurztest (1 mg, 23.00 h) 24-h-Urin auf freies Cortisol basales Serum-Cortisol basales Plasma ACTH
Sexualsteroide und Steroidvorläufer	Serum-DHEA-S Serum-17-OH-Progesteron Serum-Androstendion Serum-Testosteron Serum-17-Beta-Östradiol (nur bei Männern und postmenopausalen Frauen)
Mineralcorticoid-Exzess	Serum-Kalium Aldosteron-Renin-Ratio (nur bei Patienten mit Hypertonie u./o. Hypokaliämie)
Ausschluss eines Phäochromozytoms	Katecholaminausscheidung im 24-h-Urin oder Plasma-Metanephrine
Bildgebung	CT oder MRT Abdomen und Thorax Knochenszintigraphie (bei klinischem Verdacht auf ossäre Metastasierung) FDG-PET (optional)

Tabelle 1: ENSAT Empfehlungen zur laborchemischen und bildgebenden Primärdiagnostik des NNR-Ca (5).

1.3.3.2 Bildgebung

Für die Diagnostik eignen sich als Schnittbildgebung vor allem die Computertomographie (CT) und die Magnetresonanztomographie (MRT). Das wesentliche Merkmal zur Differenzierung von benignen und malignen Tumoren stellt hierbei die Tumogröße dar. Bei Tumoren der NN steigt das Risiko für ein NNR-Ca mit der Tumogröße (22):

- > 4 cm (Sensitivität, 97%; Spezifität, 52%)
- > 6 cm (Sensitivität, 91%; Spezifität, 80%)
- > 8 cm (Sensitivität, 77%; Spezifität, 95%)

Bis zum Beweis des Gegenteils sind daher aktuell alle Tumoren > 6 cm als maligne einzustufen (5). Tumore < 6 cm bedürfen weiterer Kriterien zur individuellen Abwägung, wie das Verhalten bezüglich des Wachstums oder der Hormonproduktion (7).

Eine zunehmend größere Rolle in der Bildgebung nimmt die Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie (PET/CT) ein.

Bei der CT basiert die Bildgebung auf Röntgenstrahlung, die beim Durchtritt verschiedener Gewebe unterschiedlich stark abgeschwächt wird. Diese Abschwächung kann indirekt gemessen und somit die Dichte des Gewebes bestimmt werden. Bei modernen CT Geräten rotieren die Röntgenröhre und der gegenüberliegende Detektor auf einem Ring um den Patienten. Der Patient wird währenddessen auf einer Liege durch diesen Ring gefahren. Hierdurch entstehen Bilder von transversalen Schichten, die in ihrer Gesamtheit eine dreidimensionale Rekonstruktion ermöglichen.

Bei der PET wird hingegen die Anreicherung eines Radiopharmazeutikums im menschlichen Körper gemessen. Ein Radiopharmazeutikum besteht aus einem radioaktiven Isotop, welches an ein Trägermolekül gekoppelt ist. Das Trägermolekül reichert sich durch Stoffwechselprozesse in bestimmten Organen oder Geweben an. Das radioaktive Isotop ist ein Positronenstrahler und macht die Anwesenheit des Radiopharmazeutikums in der PET messbar. Hierbei macht man sich den Beta-Zerfall des Positronenstrahlers zu Nutze, wodurch Positronen emittiert werden, die unter Abgabe von Energie mit Elektronen aus der Umgebung annihilieren. Diese Energie äußert sich in Form von zwei Gammastrahlen, die sich im Winkel von 180 Grad voneinander entfernen. Diese sogenannte Vernichtungsstrahlung wird schließlich an den Detektoren des PET-Scanners gemessen. Die Detektoren befinden sich in einem starren, geschlossenen Detektorring, durch den der Patient auf einer Liege bewegt wird. Eine Koinzidenzschaltung verbindet die einzelnen Detektoren miteinander. Durch das annähernd gleichzeitige Auftreffen der Vernichtungsstrahlung auf zwei exakt gegenüberliegende Detektoren kann der Ort des Zerfalls berechnet werden. Durch die Häufigkeit der gemessenen Zerfälle kann somit ein Verteilungsmuster der Aktivität bestimmt werden (23).

CT und MRT bieten vor allem morphologische Informationen. Die PET bietet die Möglichkeit Stoffwechselprozesse *in vivo*, basierend auf pathophysiologischen und pathobiochemischen Vorgängen, darzustellen. Kombinierte PET/CT-Geräte vereinen die Vorteile der nuklearmedizinischen Funktionsdiagnostik mit der hohen räumlichen Auflösung der CT. In einem einzigen Untersuchungsvorgang

können PET- und CT-Bilder unmittelbar hintereinander generiert werden. Durch anschließende Abbildung der dreidimensionalen Bilddaten im gleichen Koordinatensystem sind die Lokalisationen in PET, CT und Patient vergleichbar. In der Bilddarstellung lassen sich deshalb die Datensätze zu Fusionsbildern überlagern (23).

Diese Möglichkeiten machen die PET/CT für viele Bereiche der Medizin interessant, und lassen die Technik vor allem in der Onkologie breit zum Einsatz kommen. Dort macht man sich häufig den erhöhten Glukosestoffwechsel von Karzinomzellen für deren bildgebende Darstellung zu nutze. Dieser basiert unter anderem auf einer gesteigerten Expression von Glukosetransportern (GLUT) und einer erhöhten Hexokinaseaktivität. Mit Fluor-18 markierte Fluorodesoxyglukose (18F-FDG) - eines der am häufigsten verwendeten Radiopharmaka - dient hierbei als Tracer. Fluor-18 ist ein Radioisotop von Fluor und hat eine kurze Halbwertszeit von 109,7 Minuten (24).

Hierbei gilt es zu beachten, dass Glukose auch physiologischerweise im Körper verstoffwechselt wird (25). Da das Gehirn beispielsweise einen permanenten Glukosestoffwechsel aufweist, ist die PET/CT Bildgebung für eine Abklärung cerebraler Metastasen nicht sinnvoll. Auch das Herz oder die Nieren und ableitenden Harnwege, über die der Tracer ausgeschieden wird, sind nur eingeschränkt beurteilbar. Eine MRT eignet sich hier zur gezielten morphologischen Diagnostik besser (24). Neben dem regulären Stoffwechsel in den Organen verursachen auch Prozesse wie heilende Knochenbrüche oder Entzündungsreaktionen einen gesteigerten Glukosestoffwechsel (25, 26). Falsch positive Ergebnisse können hieraus resultieren (24).

Auch im Falle des NNR-Ca macht man sich den Glukosestoffwechsel von Karzinomzellen und dessen Darstellung in der FDG-PET/CT zu nutze. Die FDG-PET/CT kommt sowohl bei der Primärdiagnostik als auch bei der Verlaufskontrolle zum Einsatz, wobei die PET alleine hierbei eine untergeordnete Rolle spielt. Vor allem kleine Läsionen können der PET durch eine nur geringe FDG-Anreicherung entgehen und damit zu falsch negativen Ergebnissen führen (27, 28). Die kombinierte PET/CT wiederum liefert beim Aufspüren von Läsionen mindestens gleichwertige Ergebnisse wie eine alleinige CT (29, 30). Zudem bietet sie wertvolle Vorteile bezüglich Diagnostik,

Prognose und Therapieüberwachung: Bei der Diagnostik mittels CT basiert ein Malignitätsverdacht vor allem auf der Größe des Tumors. Die PET/CT bietet zusätzlich die Möglichkeit, die Stoffwechselaktivität des Tumors zu quantifizieren. Hiermit liefert sie wichtige Informationen, die zur Unterscheidung zwischen benignen und malignen Raumforderungen beitragen können (31, 32).

Bezüglich prognostischer Aussagen scheint die Intensität der FDG Aufnahme des Tumors in Beziehung zum Überleben der Patienten zu stehen (28, 33).

Im Falle einer Chemotherapie werden die morphologischen Veränderungen des Tumors in der CT verhältnismäßig spät sichtbar. Die Stoffwechselaktivität des Tumors wiederum ändert sich bei Therapieansprechen schon sehr früh. Insofern ist die PET/CT auch bezüglich einer Aussage über das Therapieansprechen einer CT überlegen (29, 30).

1.3.3.3 Histologie

Die postoperative, histologische Untersuchung ist von entscheidender Bedeutung für die endgültige Diagnosestellung. Zum einen wird bei einem Teil der Patienten die Diagnose eines NNR-Ca erst durch den Pathologen gestellt, zum anderen wird bei einem Teil der Patienten die Primärdiagnose eines NNR-Ca revidiert (5). Letzteres war in einer aktuellen Studie bei 6 von 21 Patienten der Fall, bei denen die Diagnose zuvor anhand einer Biopsie gestellt wurde (34). Eine aktuelle Studie von Suman et al. zeigt, dass eine präoperative Biopsie keinen signifikanten Vorteil für das Überleben der Patienten bietet (35). Zudem birgt eine Biopsie immer das Risiko einer Stichkanalmetastasierung.

Bei der Entscheidung über die Dignität des Tumors spielen sowohl makro-, als auch mikroskopische Kriterien eine Rolle. Makroskopisch sind vor allem Zeichen der Tumorinvasion, wie eine Kapselüberschreitung oder Invasionen in große Gefäße, entscheidend. Mikroskopisch orientiert sich die Einschätzung an histologischen Scores. Beim NNR-Ca wird in den meisten Fällen der Weiss-Score verwendet. Er beinhaltet 9 Kriterien, von denen 3 oder mehr zutreffende für ein Malignom sprechen. Die Kriterien betreffen Atypien der Architektur und des Zellkerns, sowie Zeichen von Gefäß- oder Kapselinvasion (4, 17).

1.3.3.4 Stadien

Das Tumorstaging ist ein wichtiger Bestandteil in der Diagnostik von Tumorerkrankungen, von dem die Prognose und damit wichtige Therapieentscheidungen abhängen. Dennoch gab es lange Zeit kein einheitliches Staging-System für das NNR-Ca; das gängigste war die von Sullivan überarbeitete MacFarlane-Klassifikation. Erst 2004 stellte die World Health Organisation (WHO) mit dem Staging-System der Union International Contre Cancer (UICC) ein TNM System speziell für das NNR-Ca vor. Dieses basierte in weiten Teilen auf der MacFarlane-Sullivan-Klassifikation.

2008 veröffentlichte das ENSAT eine Studie zur Korrektur des WHO Staging-Systems. Die modifizierte Version des Staging-Systems bietet eine bessere prognostische Genauigkeit. Das Stadium IV ist demnach ausschließlich als NNR-Ca mit Fernmetastasen definiert. Positive Lymphknoten und die Infiltration des umliegenden Gewebes oder der Vena Cava werden in Stadium III zusammengefasst. Stadium I und II beschreiben lokale, nicht infiltrierende Tumore mit einem Durchmesser kleiner bzw. größer 5cm (18, 21, 36).

In den folgenden Jahren wurde dieses Staging-System zur gängigen Empfehlung (4, 15).

ENSAT-Stadium	Staging
I	T ₁ N ₀ M ₀
II	T ₂ N ₀ M ₀
III	T ₁₋₂ N ₁ M ₀ T ₃₋₄ N ₀₋₁ M ₀
IV	T ₁₋₄ N ₀₋₁ M ₁

T1: Tumor ≤ 5 cm; T2: Tumor > 5 cm; T3: Infiltration in umliegendes Gewebe; T4: Infiltration in umliegende Organe oder venöser Tumor-Thrombus in die Vena cava oder Vena renalis;

N0: Kein Nachweis positiver Lymphknoten; N1: Nachweis mindestens eines positiven Lymphknotens;

M0: Kein Nachweis von Fernmetastasen; M1: Nachweis von Fernmetastasen

Tabelle 2: Stadieneinteilung nach dem ENSAT-Klassifikationssystem (18)

2010 präsentierten Miller et al. einen Vorschlag zur Erweiterung des Staging-

Systems um ein Tumor Grading, basierend auf der Mitoserate des Tumors (37). 2015 wurde, im Zuge der Identifizierung des Ki67-Index als prognostisch stärkstem Marker, folgendes drei stufiges Grading-System erstellt (21):

Grad 1: Ki67 < 10%; Grad 2: Ki67 = 10-19%; Grad 3: Ki67 ≥ 20%.

1.3.4 Therapie

1.3.4.1 Operation

Obligat für einen kurativen Ansatz der Behandlung des NNR-Ca ist die vollständige chirurgische Resektion des Tumors (5). Ein vollständig standardisiertes Vorgehen gilt es allerdings noch zu definieren (38): Grundsätzlich stehen sowohl offene, als auch laparoskopische Verfahren zur Verfügung. Während die offene Adrenalektomie das Standardverfahren darstellt, ist die laparoskopische Adrenalektomie speziellen Indikationen vorbehalten (39). Hierzu zählen nicht-infiltrierende, kleine Tumoren (entsprechend einem ENSAT-Stadium I und II). Primäres Ziel sollte in jedem Fall die vollständige en bloc Resektion des Tumors, inklusive des umgebenden Fettgewebes sein (38, 40). Nach gängiger Meinung sollten außerdem zumindest die periadrenalen und hilären Nierenlymphknoten mit entfernt werden (38, 40, 41).

Bei jedem Rezidiv sollte eine erneute Operation (OP) in Betracht gezogen werden. Dies gilt sowohl für Lokalrezidive, als auch für Metastasen. Voraussetzung ist, dass der Zustand des Patienten dies zulässt, und eine komplette Entfernung des Tumors möglich ist. In diesen Fällen können sich weitere Operationen positiv auf das Überleben der Patienten auswirken (42).

1.3.4.2 Mitotanetherapie

Die nicht unumstrittene, aber bisher gängigste, wirksamste und am besten untersuchte adjuvante Therapie ist die medikamentöse Behandlung mit Mitotane (43-45).

Mitotane (o,p' DDD) ist ein Isomer des Insektizids p,p'DDD (Dichlorodiphenyldichlorethan) und wird seit mehr als 40 Jahren in der Therapie

des NNR-Ca eingesetzt (9, 10). Seit 2004 ist es in ganz Europa zugelassen. Durch die Inhibition der Sterol-O-Acyltransferase 1 (SOAT1) wirkt Mitotane hemmend auf die Steroidbiosynthese, und als einziges Medikament gezielt adrenotoxisch (46).

Obwohl Mitotane schon lange verwendet wird, gibt es fast ausschließlich retrospektive Studien zu dessen Anwendung beim NNR-Ca. Die bisher aussagekräftigsten Ergebnisse bezüglich des therapeutischen Nutzens lieferten Terzolo *et al.* 2007 (47). Diese beschreiben ein mittleres rezidivfreies Überleben von 42 Monaten unter Mitotane Therapie, während es in den beiden Kontrollgruppen nur bei 10 bzw. 25 Monaten lag (47). Kürzlich veröffentlichte Langzeitergebnisse untermauern diese Daten (48).

Dennoch bleibt offen, ob alle Patienten von einer adjuvanten Therapie mit Mitotane profitieren. Dies betrifft vor allem Patienten mit R0 resezierten, nicht metastasierten Tumoren mit einem Ki67-Index unter 10%. Unter diesen prognostisch günstigen Bedingungen ist der Nutzen einer Mitotanetherapie gegenüber einer beobachtenden "watchfull waiting" Strategie fraglich. Diese Fragestellung wird derzeit in der europaweiten ADIUVO Studie untersucht (15, 49). Alle anderen Patienten sollten aber zunächst, auf Grund der hohen Rezidivraten des NNR-Ca zwischen 19 und 34%, eine adjuvante Mitotanetherapie erhalten (4, 15).

Bei der Therapie mit Mitotane werden Plasmaspiegel zwischen 14 und 20 mg/l angestrebt. Plasmaspiegel unter 14mg/l scheinen keinen ausreichenden Effekt zu haben (43, 44, 50). Ab einem Plasmaspiegel über 20mg/l steigt vor allem die Rate der neurologischen Nebenwirkungen deutlich an (17). Hierzu zählen diverse zentralnervöse Effekte wie z.B. Ataxie, Parästhesien, Vertigo und Schläfrigkeit (51).

Diese Nebenwirkungen können mitunter sehr belastend und oft auch therapielimitierend sein. Nach Absetzen der Therapie sind diese Nebenwirkungen aber häufig reversibel (52). Eine Therapiepause kann deshalb, mit anschließender, niedrig dosierter Fortsetzung der Therapie, sinnvoll sein (5).

Die häufigsten weiteren Nebenwirkungen sind gastrointestinale Beschwerden

wie Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe. Auch hier kann eine Senkung der Dosierung die Nebenwirkungen verringern (51).

Desweiteren wird häufig ein Anstieg der Leberwerte im Plasma beobachtet. Anstiege der GPT, GOT und des Bilirubins werden bis zum 2,5 fachen der Normobergrenze toleriert, erhöhte Gamma-GT-Werte bis zum 6-fachen (5). Auch Plasmacholesterin- und Plasmatrighlyceridwerte können erhöht sein (51).

Durch die adrenotoxische Wirkung von Mitotane kommt es zwangsläufig zu einer NNR-Insuffizienz, die frühzeitig therapiert werden sollte. Vor allem das lebenswichtige Cortisol muss substituiert werden. Mitotane verringert zudem nicht nur die Cortisolproduktion in den NN, sondern erhöht auch den Cortisolumsatz im Körper. Deshalb wird häufig eine Hydrocortisondosis von 50mg pro Tag benötigt. Das entspricht etwa der doppelten Menge des normalen Tagesbedarfs (5). Bei dauerhaft niedrigem Blutdruck trotz ausreichender Hydrocortisontherapie kann zusätzlich die Substitution von Mineralokortikoiden notwendig werden.

1.3.4.3 Radio-Therapie

Alternativ oder ergänzend zur medikamentösen Therapie kommt eine Bestrahlung des Tumorbetts in Betracht. Der definitive Nutzen bleibt jedoch umstritten, und die Datenlage ist bisher begrenzt. Nebenwirkungen wie Übelkeit, Dermatitis, Schmerzen oder Einschränkungen der Nieren- und Leberfunktion erfordern eine genaue Abwägung der Notwendigkeit (53-55). Aktuell wird die Tumorbettbestrahlung nur für nicht vollständig resezierte (R1/Rx) Tumore empfohlen (30).

1.3.4.4 Polychemotherapie

Bei ungenügendem Ansprechen einer Mitotane-Monotherapie oder bei bereits metastasierter Erkrankung kann diese durch zusätzliche Zytostatika erweitert werden (15). Die beiden erfolgreichsten Therapieregime erweitern die Mitotanetherapie um Streptozocin oder eine Kombination aus Etoposid, Doxorubicin und Cisplatin (EDP). In einer 2012 veröffentlichten, randomisierten Phase 3 Studie zeigte sich das EDP-Schema bezüglich progressionsfreiem Überleben und Therapieansprechen jenem von Streptozocin überlegen (56).

2 Fragestellung/Zielsetzung

Das NNR-Ca ist eine seltene Erkrankung mit schlechter Prognose (5, 17, 45, 57). Als ein bisher ungeklärtes Phänomen zeigt sich bei einigen Patienten nach erfolgter, einseitiger Adrenalektomie, eine vorübergehende, über die Norm erhöhte FDG-Anreicherung in der verbleibenden, gesunden NN.

Zwei Fallberichte aus Griechenland (58) sowie eine Studie aus Frankreich (Leboulleux et al., (59)) beschreiben dieses Phänomen bei einem Teil der Patienten mit einem NNR-Ca. Auch an zwei spezialisierten deutschen Zentren (Universitätsklinikum der LMU München und Universitätsklinikum Würzburg) wurde dieses Phänomen beobachtet.

Da die FDG-PET/CT Diagnostik regelmäßig in der Nachsorge von NNR-Ca Patienten zum Einsatz kommt, ist die Interpretation dieser Befunde von großer klinischer Relevanz. Mögliche Interpretationen umfassen eine Tumormanifestation, reaktive Prozesse nach der Resektion eines hormonbildenden Tumors und Effekte einer Mitotanetherapie.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Mitotanetherapie als einer potentiellen Ursache dieses Phänomens sowie ggf. dessen Bedeutung als prognostischer Marker für ein Therapieansprechen und damit die Gesamtprognose der betroffenen Patienten.

3 Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

In diese retrospektive Studie wurden insgesamt 82 Patienten mit histologisch gesichertem NNR-Ca eingeschlossen. Hiervon wurden 27 Patienten am Klinikum der LMU München betreut. Weitere 55 Patienten konnten dem Kollektiv durch eine Kooperation mit dem Universitätsklinikum Würzburg hinzugefügt werden. Damit umfasste die gesamte Kohorte 36 Männer und 46 Frauen im Alter zwischen 27 und 87 Jahren. Alle Patienten wurden aus dem ENSAT Register der jeweiligen Klinik akquiriert, die ihr Einverständnis zur Datenanalyse gegeben hatten. Das ENSAT-Register ist von den Ethikkommissionen der Universitäten München und Würzburg genehmigt. Alle Tumorstadien (ENSAT I – IV) waren mit folgender Verteilung vertreten: Stadium I: 8 Patienten (9,8%); Stadium II: 45 Patienten (54,9%); Stadium III: 15 Patienten (18,3%); Stadium IV: 11 Patienten (13,4%), wobei das Stadium zum Zeitpunkt der Diagnose bei 3 Patienten (3,7%) unbekannt war.

Unabhängig von ihrem Tumorstadium wurden die Patienten in zwei Gruppen aufgeteilt: Eine Gruppe in der Patienten mit Mitotane behandelt wurden, sowie eine unbehandelte Kontrollgruppe.

Die Auswahl der Patienten und die Einteilung in die zwei untersuchten Gruppen richtete sich nach folgenden Einschlusskriterien:

Die Mitotanegruppe bildeten 66 Patienten:

- mit Zustand nach Resektion eines NNR-Ca
- unter adjuvanter oder therapeutischer Mitotanetherapie mit einer Dauer von mindestens drei Monaten
- mit mindestens einer postoperativen FDG-PET/CT Untersuchung im Zeitraum der Mitotanetherapie

Die Kontrollgruppe bildeten 16 Patienten:

- mit Zustand nach Resektion eines NNR-Ca
- ohne stattgehabte oder aktuelle adjuvante oder therapeutische Mitotanetherapie
- mit mindestens einer postoperativen FDG-PET/CT Untersuchung nach 0-18 Monaten

3.2 Datenerhebung

Berücksichtigt wurden alle PET/CT-Untersuchungen und dokumentierte Mitotane-Plasmaspiegel, die bei den Patienten kurz vor und innerhalb der ersten 18 Monate nach Beginn einer Mitotanetherapie durchgeführt wurden.

3.2.1 Untersuchungszeitpunkte

Pro Patient wurden bis zu 8 PET/CT-Untersuchungen zu unterschiedlichen Zeitpunkten einbezogen (Zeitpunkt (Z) 0 – Z 7). Als Bezugspunkt wurde hierbei die Einleitung der Mitotanetherapie gewählt. Daraus ergaben sich die Zeitpunkte vor Beginn der Mitotanetherapie (Z 0) und bis zu sieben weitere nach 1 (0-1,49), 3 (1,5-4,49), 6 (4,5-7,49), 9 (7,5-10,49), 12 (10,5-13,49), 15 (13,5-16,49) und 18 (16,5-19,49) Monaten nach Beginn der Mitotanetherapie (Z 1 – Z 7).

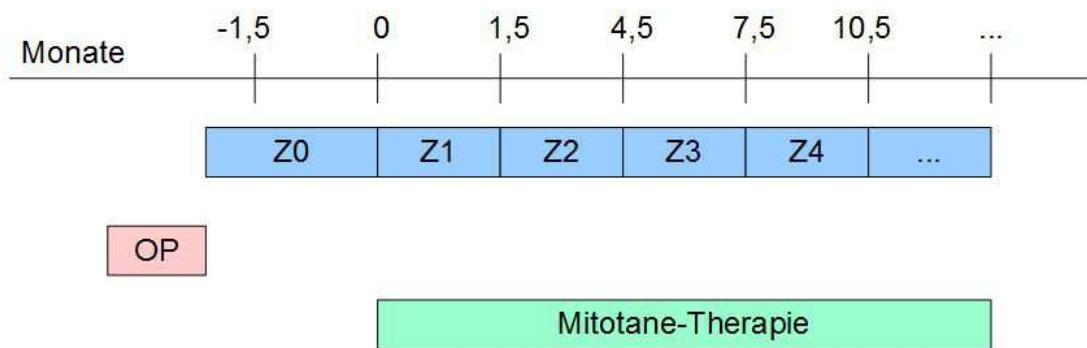


Abbildung 1: Einteilung der Untersuchungszeitpunkte im Verhältnis zu OP und Mitotanetherapie für die Mitotanegruppe

Für die Kontrollgruppe ohne Mitotanetherapie, bzw. die adjustierte Mitotanegruppe (OP) (vgl. 4.4.1 + 4.4.2) ergab sich das folgende alternative Schema:

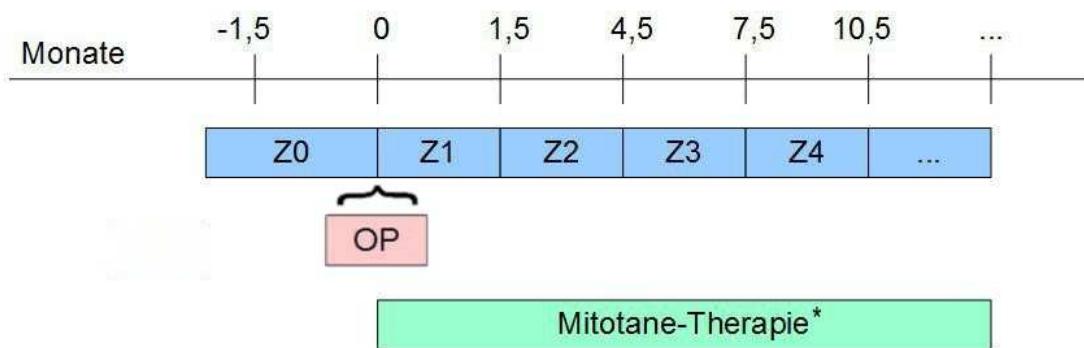


Abbildung 2: Einteilung der Untersuchungszeitpunkte im Verhältnis zu OP und Mitotanetherapie für die Kontrollgruppe und die adjustierte Mitotanegruppe (OP)

* entfällt für die Kontrollgruppe

3.2.2 Bestimmung des Mitotane-Plasmaspiegels

In dieser Studie wurden nur die Plasmaspiegel zum Zeitpunkt der jeweiligen PET/CT berücksichtigt. Grundsätzlich erfolgten die Blutentnahmen im Rahmen einer Mitotanetherapie etwa alle 4 Wochen.

Die Bestimmung des Mitotane-Plasmaspiegels kann nur in speziellen Laboren durchgeführt werden. HRA Pharma, die Herstellerfirma des Mitotanepräparats Lysodren, hat hierfür den Service *Lysosafe* eingeführt. Im Rahmen von *Lysosafe* werden die Serumspiegel der Patienten kostenlos in einem zentralen Labor des Herstellers in Frankreich bestimmt.

Alle Blutproben der Studienpatienten wurden im Rahmen von *Lysosafe* und somit unter identischen Bedingungen analysiert.

3.2.3 Bildgebung

Klinikum Innenstadt der LMU München:

Die Untersuchungen wurden mit einem "General Electric Discovery 690" PET/CT-Gerät (GE Healthcare, Pollards Wood, United Kingdom) durchgeführt. Sie erfolgten 55 - 75 Minuten nach Applikation von 18-FDG. Die applizierte Aktivität orientierte sich hierbei grundsätzlich an der Art der Untersuchung und dem Körpergewicht des Patienten. Zusätzlich wurden i.v. Kontrastmittel, 20mg Furosemid und 20mg Buscopan verabreicht. Die Patienten waren zum Zeitpunkt der Untersuchung für mindestens 4 Stunden nüchtern und hatten einen Blutzucker zwischen 4 - 7 mmol/l. Die Schwächungskorrektur erfolgte anhand der diagnostischen CT.

Die Begutachtung der Bilder erfolgte mithilfe des Hermes Hybrid Viewers (Hermes Medical Solutions, Stockholm, Sweden). Diese Software ermöglicht sowohl den Vergleich der PET- und CT-Aufnahmen, als auch eine Fusionsansicht.

Universitätsklinikum Würzburg:

Alle PET/CT Untersuchungen wurden mit einem "Siemens Biograph mCT 64" PET/CT-Gerät (Siemens Medical Solutions, Germany) durchgeführt. Diese erfolgten 60 Minuten nach Gabe von durchschnittlich 307 Mbq 18-FDG. Die applizierte Aktivität orientierte sich hierbei ebenso an der Art der Untersuchung und dem Körpergewicht des Patienten. Der Blutzucker musste zum Untersuchungszeitpunkt < 9 mmol/l betragen. Die anatomische Korrelation und die Schwächungskorrektur erfolgte anhand einer low-dose CT oder einer diagnostischen full-dose CT mit oder ohne Kontrastmittel.

Die Rekonstruktion und Begutachtung der Bilder erfolgte mithilfe von "Siemens E-soft" Software.

3.3 Auswertung der 18F-FDG-PET/CT

Die Quantifizierung der FDG-Anreicherung in der verbliebenen, gesunden NN erfolgte anhand des Standard Uptake Value (SUV). Dieser beschreibt die im PET gemessene Aktivität des Tracers im Verhältnis zur verabreichten Aktivität und zum Körpergewicht. Der SUV ist der meist genutzte semiquantitative Parameter zur Bestimmung des Tracer-Uptakes (24).

$$SUV = \frac{\text{Aktivitätskonzentration } [\text{Bq} \times \text{g}^{-1}] \times \text{Körpergewicht } [\text{g}]}{\text{Applizierte Aktivität } [\text{Bq}]}$$

Bei gleichmäßiger Verteilung des Tracers im Körper wäre der SUV somit genau 1. Da jedoch die Verteilung auch im gesunden Organismus nicht absolut gleichmäßig erfolgt, sind Werte zwischen 1 und 2 für die meisten Organe normal (60).

3.3.1 SUV Nebenniere

In der gesunden, verbliebenen NN wurde der Tracer-Uptake anhand des SUVmax bestimmt. Dieser beschreibt die Messung eines einzelnen Volumenelements (Voxels) mit dem höchsten Uptake, innerhalb eines Messbereichs (24). Als Messbereich wurden eine oder mehrere kugelförmige Volumes Of Interest (VOI) in variablen Größen >1cm verwendet. Die Größe orientierte sich am Ausmaß der sichtbaren Läsion, bzw. der NN. Ließ sich die NN in der PET nicht vom Hintergrund abgrenzen, wurde der SUVmax in dem Bereich bestimmt, welcher der Lage der Nebenniere entspricht. Hierbei wurde besonders darauf geachtet, keine physiologischen Anreicherungen, zum Beispiel aus dem Bereich der Leber oder der Niere, in den Messbereich mit einzubeziehen.

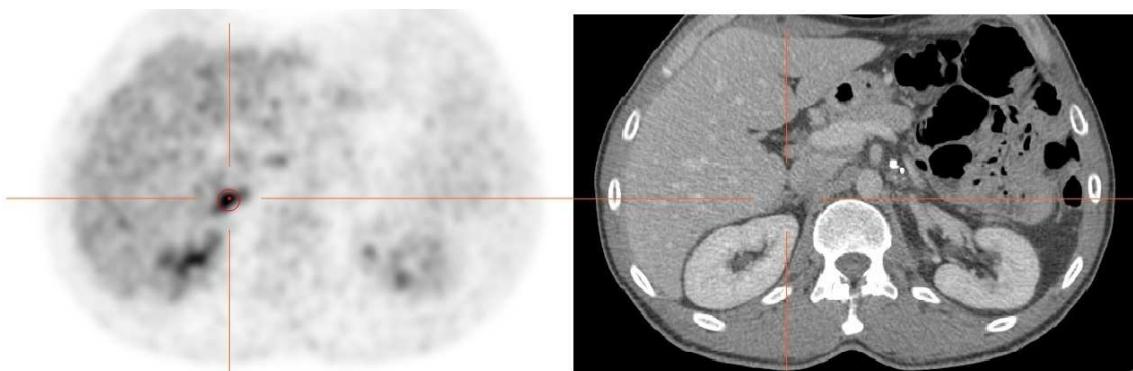


Abbildung 3: Beispieldiagnose einer erhöhten FDG-Anreicherung der rechten NN im PET (links) plus CT Korrelat (rechts)

3.3.2 SUV Leber/ Mediastinum

Die physiologische Aufnahme des Tracers unterliegt verschiedenen Einflussfaktoren, wie z.B. dem Blutzuckerspiegel oder dem interindividuell unterschiedlichen Grundumsatz. Entsprechend den Leitlinien der European Association of Nuclear Medicine (EANM) (24), wurden deshalb bei jeder Messung zusätzlich der SUVmean von Leber und Mediastinum bestimmt. Der SUVmean beschreibt den SUV-Mittelwert innerhalb eines bestimmten VOI.

In der Leber wurde zur Messung des SUVmean eine Kugel mit einem Durchmesser von 3cm als VOI verwendet. Messort war immer der rechte Leberlappen, in einem möglichst gefäßarmen Bereich ohne Metastasen oder anderen Raumforderungen.

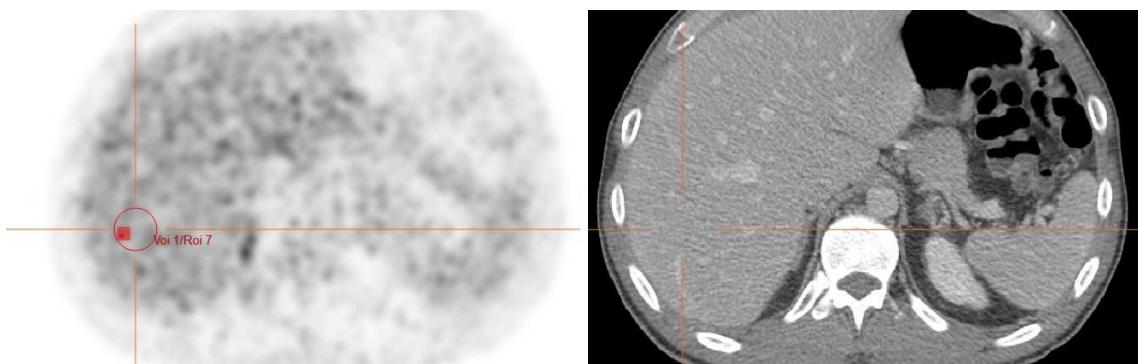


Abbildung 4: Beispielmessung eines SUVmean der Leber im PET (links) plus CT-Korrelat (rechts)

Im Mediastinum wurde zur Messung des SUVmean eine Kugel mit einem Durchmesser von 2cm als VOI verwendet. Messort war immer der rechte Vorhof des Herzens, in einem zentralen Bereich ohne Einbeziehung von kardialem Gewebe.

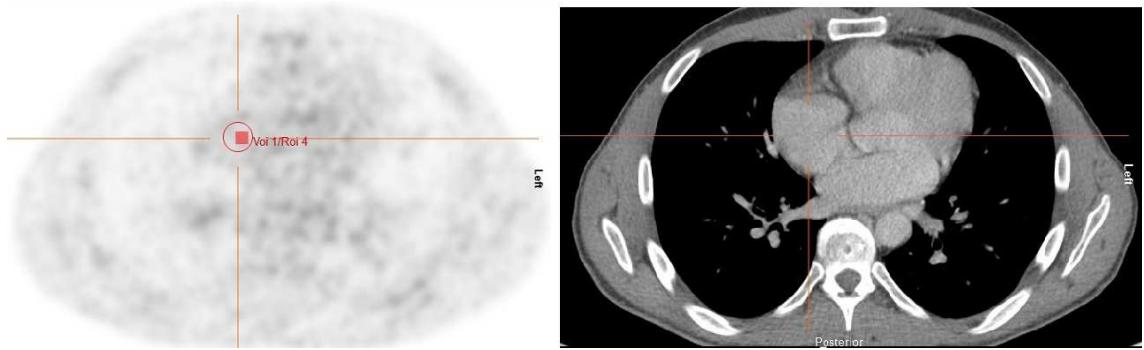


Abbildung 5: Beispielmessung eines SUVmean des Mediastinums im PET (links) plus CT-Korrelat (rechts)

Aus dem SUVmax der NN und dem SUVmean von Leber bzw. Mediastinum wurden schließlich die jeweiligen Quotienten (SUVmax/ SUVmean) berechnet. Diese Quotienten gewährleisteten bei der Auswertung eine bessere Vergleichbarkeit der Werte verschiedener Patienten.

3.4 Statistische Verfahren

Der vollständige Datensatz wurde mit Open Office Calc Version 4.1.3 in Tabellen zusammengefasst. Die statistischen Analysen erfolgten mit IBM SPSS Statistics Version 24 für Microsoft Windows.

Die deskriptiven Daten wurden mittels absoluter und relativer Häufigkeit sowie Mittelwert, Median und Standardabweichung dargestellt.

Zum Vergleich nichtparametrischer Daten verschiedener Patienten bzw. Gruppen wurde der Mann-Whitney-U Test verwendet. Zum Vergleich nichtparametrischer Daten bei verbundenen Stichproben wurde der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test verwendet. Überlebensanalysen wurden mittels Kaplan-Meier-Verfahren bestimmt und dargestellt. Mit Hilfe des Log-Rank-Tests wurden hierbei die Überlebenszeiten zweier Gruppen verglichen.

Es wurde bei allen Testungen ein Signifikanzniveau von $p<0.05$ angesetzt.

4 Ergebnisse

Insgesamt wurden 82 Patienten mit histologisch gesichertem NNR-Ca eingeschlossen. Die Mitotanegruppe umfasste insgesamt 66, die Kontrollgruppe 16 Patienten (vgl. 3.1 -> Einschlusskriterien). Für jeden der 82 Patienten waren für den 18-monatigen Zeitraum nach Beginn der Mitotanetherapie bzw. nach der OP bis zu 8 PET/CT Datensätze (im Median 4) verfügbar. Insgesamt wurden damit 291 PET/CT Datensätze untersucht.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Kontrollgruppe und der Mitotanegruppe separat und im Vergleich dargestellt.

4.1 Systemischer FDG-Uptake

Als Parameter für den physiologischen, systemischen FDG-Uptake wurden sowohl der SUVmean der Leber, als auch des Mediastinums bestimmt.

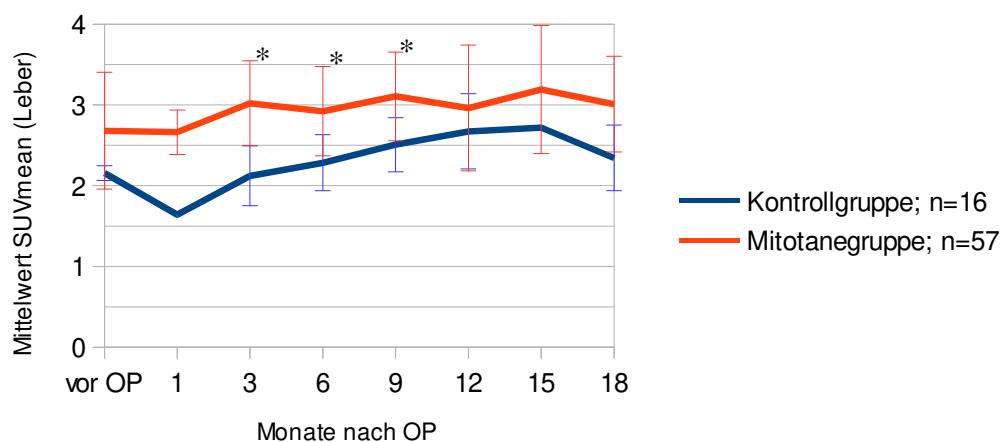


Abbildung 6: Verlauf der Mittelwerte des SUVmean der Leber in Mitotane- und Kontrollgruppe in den ersten 18 Monaten nach OP

Die Mittelwerte des SUVmean der Leber waren in der Mitotanegruppe zu jedem Zeitpunkt höher als in der Kontrollgruppe. Die Differenz der Mittelwerte zwischen den beiden Gruppen betrug durchschnittlich 0,64. Zu den Zeitpunkten 3, 6 und 9 Monate nach OP war dieser Unterschied signifikant ($p<0,01$) (vgl. Anhang, Tabelle 3).

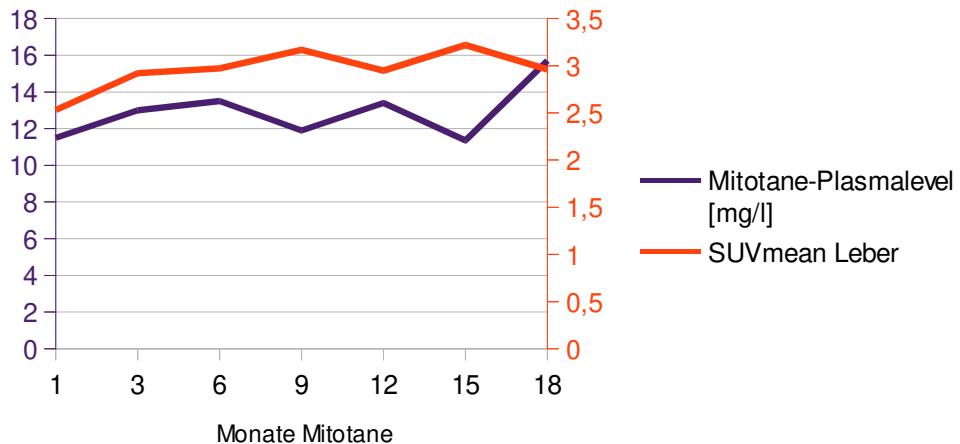


Abbildung 7: Median der Mitotane-Plasmaspiegel [mg/l] gegenüber Median des Uptakes der Leber zum jeweiligen Zeitpunkt

Der Median der Mitotane-Plasmaspiegel aller Patienten der Mitotanegruppe lag zwischen rund 11 und 16 mg/l. Der durchschnittlich geringste Mitotane-Plasmaspiegel zeigte sich 15 Monate nach Therapiebeginn, der höchste nach 18 Monaten. Individuell zeigten sich große Unterschiede bei Standardabweichungen zwischen 5,2 und 8,1 (vgl. Tabelle 3a). Beim Vergleich der Mittelwerte von Mitotane-Plasmaspiegel und Uptake ergab sich in den ersten 6 Monaten ein gleichförmiger Verlauf. Zwischen den Monaten 6 und 18 scheint es entweder einen gegenläufigen Verlauf oder eine verzögerte Abhängigkeit des Uptakes gegenüber dem Mitotane-Plasmaspiegel zu geben.

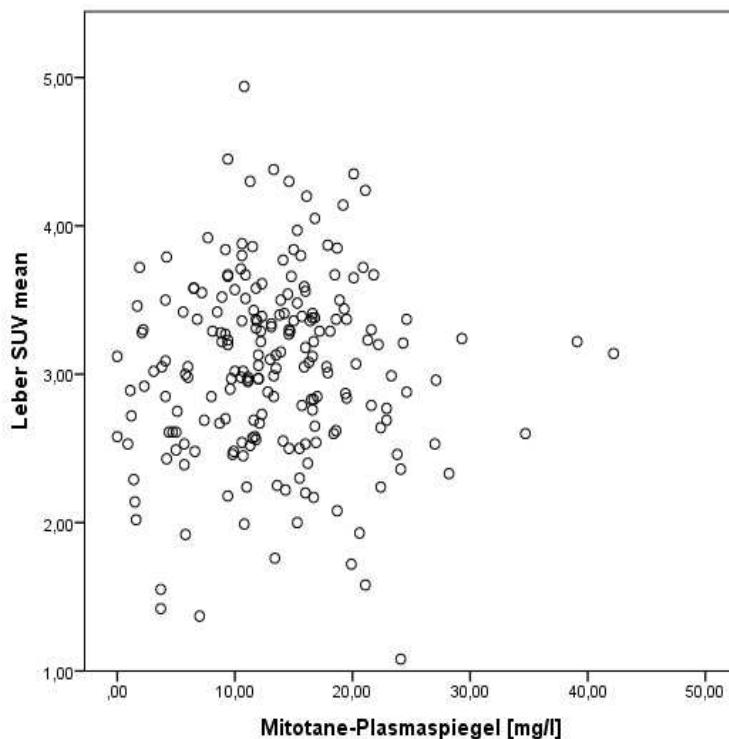


Abbildung 8: Korellation des individuellen Uptakes der Leber mit dem Mitotane-Plasmaspiegel zum jeweiligen Zeitpunkt

Beim Vergleich der individuellen Mitotanekonzentrationen im Plasma mit dem semiquantitativen Uptake der Leber zeigte sich keine Korrelation ($r=0.037$, $p=0.600$). Verglichen wurden Messungen des Medikamentenspiegels und des adrenalen Uptakes zum gleichen Zeitpunkt.

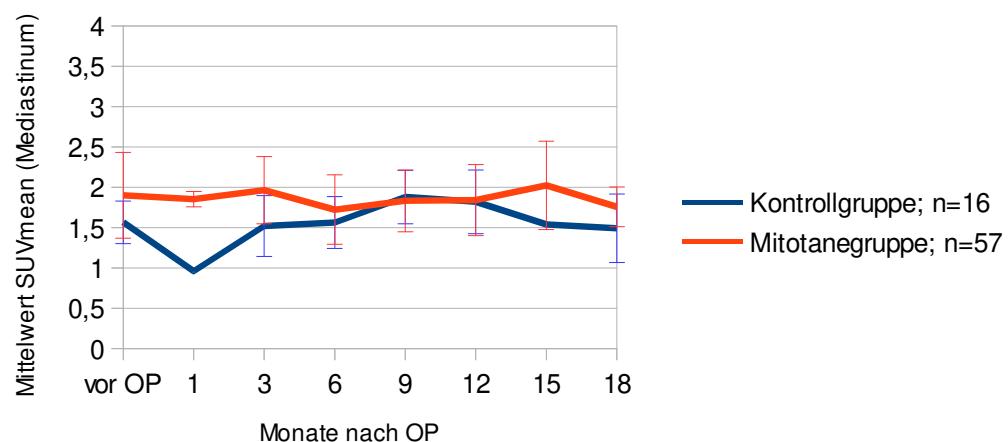


Abbildung 9: Verlauf der Mittelwerte des SUVmean des Mediastinums in Mitotane- und Kontrollgruppe in den ersten 18 Monaten nach OP

Die Mittelwerte des SUVmean des Mediastinums zeigten zu den meisten Zeitpunkten in der Mitotanegruppe eine Tendenz zu niedrigeren Werten, blieben aber in jedem Fall ohne signifikanten Unterschied (vgl. Tabelle 4).

Im Vergleich der beiden Gruppen zeigte sich damit der mediastinale Uptake gegenüber dem Uptake der Leber als stabilerer Parameter zur Berechnung eines Quotienten aus dem SUVmax der NN und dem SUVmean des jeweiligen physiologischen Uptakes.

Zur weiteren Auswertung wurde deshalb bei der Betrachtung des **Uptakes** immer der Quotient aus dem SUVmax der NN und dem SUVmean des Mediastinums (**SUV NN/Mediastinum**) verwendet.

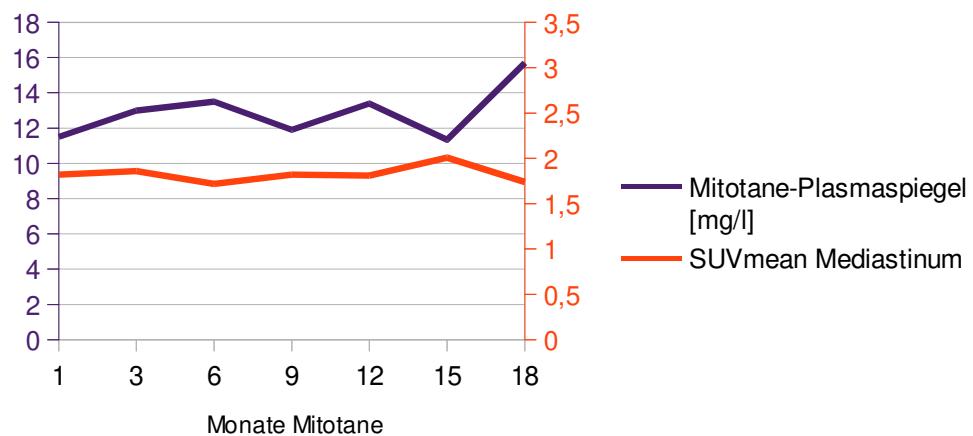


Abbildung 10: Median der Mitotane-Plasmaspiegel [mg/l] gegenüber Median des Uptakes des Mediastinums zum jeweiligen Zeitpunkt

Beim Vergleich der Mittelwerte von Mitotane-Plasmaspiegel und dem Uptake des Mediastinums ergab sich kein Hinweis auf eine Abhängigkeit.

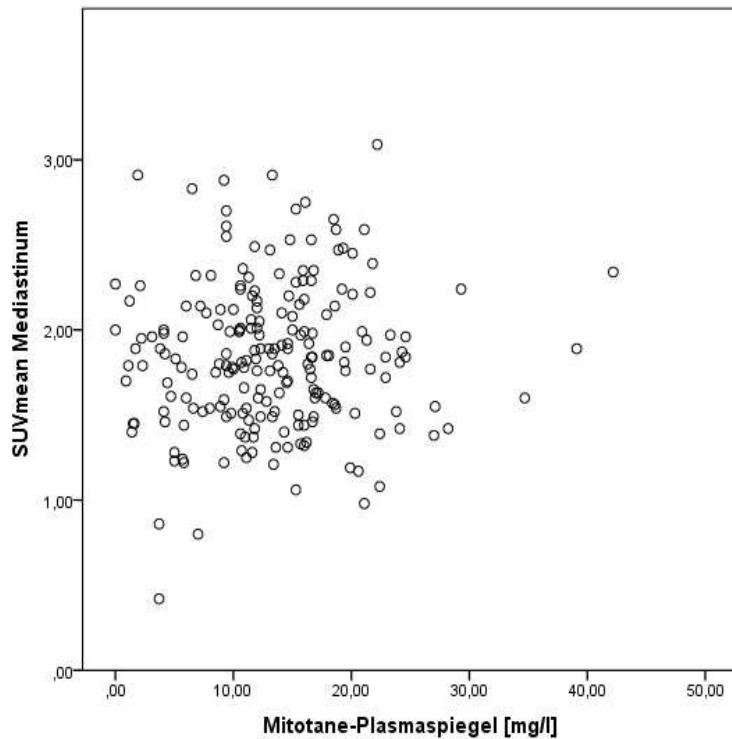


Abbildung 11: Korellation des individuellen Uptakes des Mediastinums mit dem Mitotane-Plasmaspiegel zum jeweiligen Zeitpunkt

Beim Vergleich der individuellen Mitotanekonzentrationen im Plasma mit dem semiquantitativen Uptake des Mediastinums zeigte sich keine Korrelation ($r=0.068$, $p=0.332$). Verglichen wurden Messungen des Medikamentenspiegels und des adrenalens Uptakes zum gleichen Zeitpunkt.

4.2 FDG-Uptake der Nebenniere

4.2.1 Kontrollgruppe

Jeder der 16 Patienten der unbehandelten Kontrollgruppe hatte im Median 1 PET/CT über den Beobachtungszeitraum von 18 Monaten nach der OP. Pro Zeitpunkt ergab sich eine mediane Anzahl PET/CTs von 3,5 (min. 1; max. 8). Zwei Patienten erhielten bereits vor der OP eine PET/CT. Die Zeitpunkte mit den meisten Untersuchungen waren 6 und 9 Monate nach der OP. Hier lagen für 50% der Patienten PET/CT Befunde vor. Die geringste Anzahl PET/CTs lag mit 1 nach einem und 15 Monaten nach OP vor.

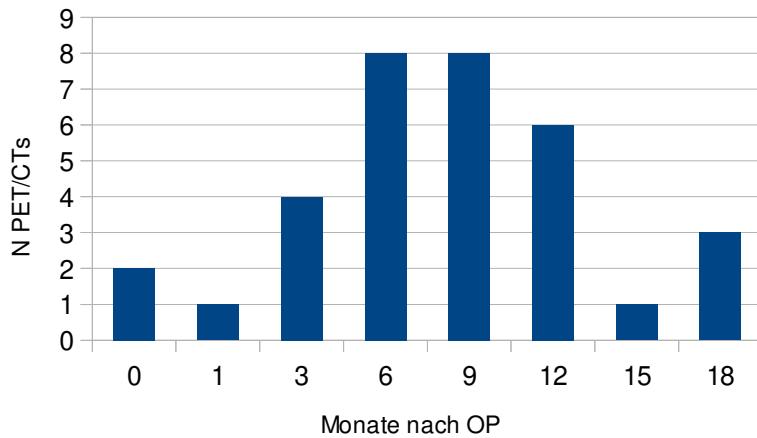


Abbildung 12: Anzahl der PET/CTs in der Kontrollgruppe pro Untersuchungszeitpunkt

4.2.1.1 Verlauf der SUV

Bei gemeinsamer Betrachtung des Uptakes aller Patienten der Kontrollgruppe, stellte sich ein schwankender Verlauf ohne klaren Trend dar.

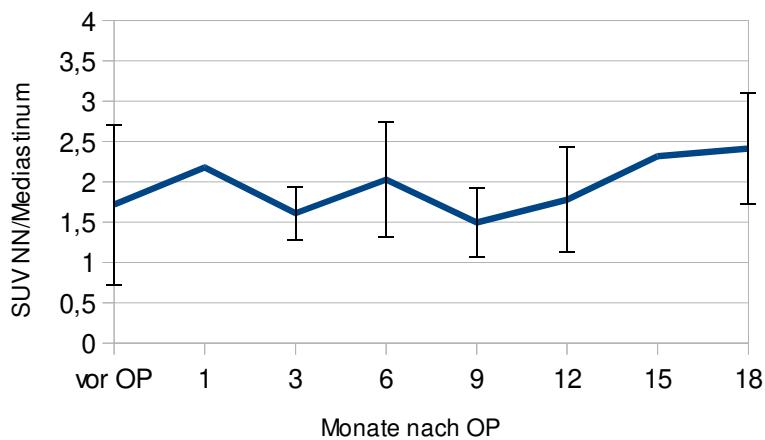


Abbildung 13: Mittelwerte des Uptakes (SUV NN/Mediastinum) aller Patienten der Kontrollgruppe im Verlauf

Vor der OP zeigte sich ein SUV (NN/Mediastinum) Mittelwert, der zu diesem Zeitpunkt vorhandenen PET/CTs, von 1,7. Nach der OP schwankte der durchschnittliche Uptake der NN zwischen 1,5 und 2,3 (vgl. Tabelle 5). Die

Mittelwerte unterschieden sich im Verlauf nur wenig vom Mittelwert vor OP. Drei und 9 Monate nach Therapiebeginn war dieser Unterschied nicht signifikant ($p>0,5$). Bei den weiteren Zeitpunkten ließ sich auf Grund der geringen Anzahl von PET/CTs keine statistische Testung durchführen.

Es ließen sich nur bei 7 Patienten längere Verläufe des Uptake-Verhaltens der NN von mindestens einem halben Jahr darstellen. Hierbei zeigte sich ebenso kein einheitliches Muster.

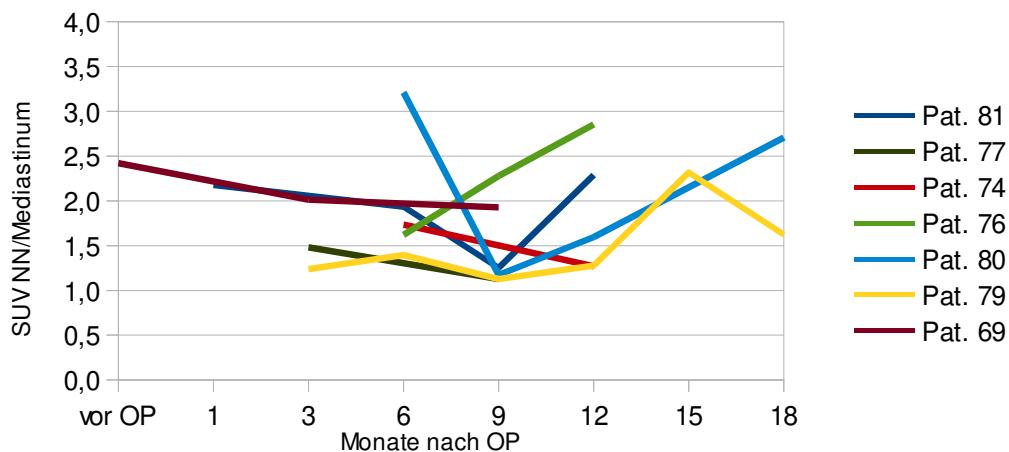


Abbildung 14: Uptake von 7 Patienten der Kontrollgruppe im Verlauf

Bei den übrigen 9 Patienten der Kontrollgruppe wurden im Verlauf maximal 2 PET/CTs durchgeführt. Der Uptake ließ sich hier nur punktuell, aber nicht im Verlauf beschreiben.

Zwei von 16 Patienten der Kontrollgruppe erhielten bereits vor der OP eine PET/CT und zeigten Uptakes von 1,02 und 2,42. Im ersten Jahr der Therapie traten unter allen Patienten zu den Zeitpunkten 6, 12 und 18 Monate nach OP höhere Maximalwerte auf. Der höchste Wert trat 6 Monate nach Therapiebeginn auf (3,21) (vgl. Anhang Tabelle 5c).

4.2.1.2 Zeitpunkt des maximalen Uptakes

Erfasst wurde jeweils der Zeitpunkt, an dem sich bei den Patienten der

Kontrollgruppe der höchste Uptake zeigte. Die Häufigkeiten wurden anschließend ins Verhältnis zur Anzahl vorhandener PET/CTs zum jeweiligen Zeitpunkt gesetzt. Neun Patienten hatten im Verlauf nur eine PET/CT, weshalb hier kein höchster Uptake im Vergleich ermittelt werden konnte.

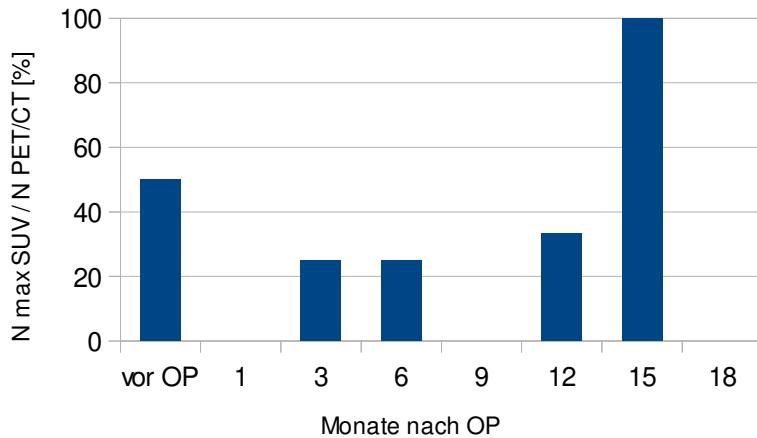


Abbildung 15: Anteil der Patienten mit individuell höchstem Uptake zum jeweiligen Zeitpunkt ($N_{\text{max}} \text{ SUV}$) an der Gesamtzahl, der zu diesem Zeitpunkt durchgeführten PET/CTs ($N \text{ PET/CT}$) in der Kontrollgruppe

Maximale Uptakes zeigten sich vor sowie 3, 6, 12 und 15 Monate nach OP. Eine besondere Häufung fand sich nicht. Der Anteil von 100% nach 15 Monaten entspricht in absoluten Zahlen 1 von 1 Patienten (vgl. Tabelle 6c). Kein Patient hatte seinen jeweils höchsten Uptake später als 15 Monate nach OP.

4.2.2 Mitotanegruppe

Jeder der 66 Patienten unter Mitotanetherapie hatte im Mittel 3,6 PET/CTs während der Beobachtungszeit von 18 Monaten nach Beginn der Mitotanetherapie. Pro Zeitpunkt ergab sich eine mediane Anzahl PET/CTs von 31 (min. 5; max. 60).

45,5% der Patienten erhielten bereits vor Beginn der Mitotanetherapie eine PET/CT. Der Zeitpunkt mit den meisten Untersuchungen war 3 Monate nach Beginn der Mitotanetherapie. Hier lagen für 90,9% der Patienten PET/CT

Datensätze vor. Im weiteren Verlauf nahm die Anzahl der PET/CT Untersuchungen kontinuierlich ab. 18 Monate nach Therapiebeginn wurde noch bei 7,6% der Patienten eine PET/CT durchgeführt.

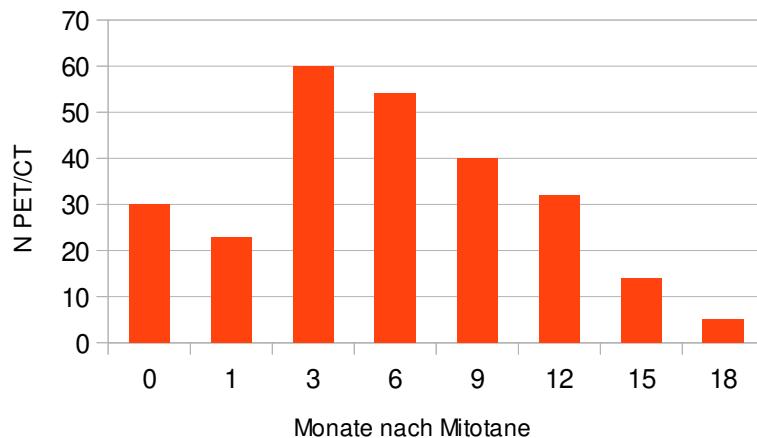


Abbildung 16: Anzahl der PET/CTs pro Untersuchungszeitpunkt in der Mitotanegruppe

4.2.2.1 Verlauf der SUV

Bei gemeinsamer Betrachtung aller Patienten der Mitotanegruppe, zeigte sich ein durchschnittlich erhöhter Uptake während des ersten Jahres der Mitotanetherapie.

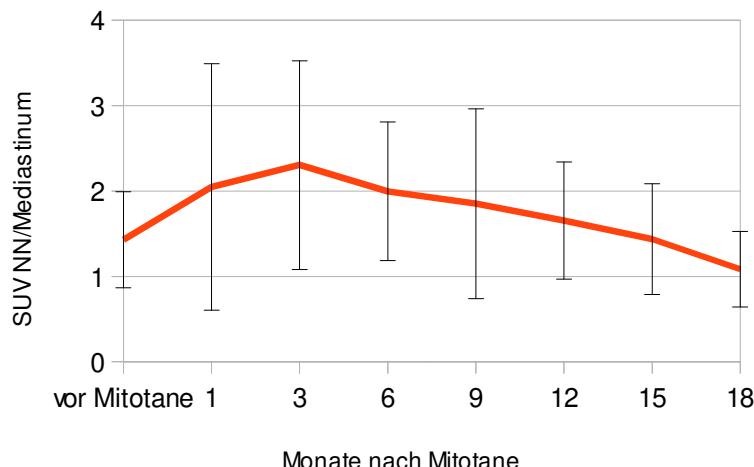


Abbildung 17: Mittelwerte des Uptakes (SUV NN/Mediastinum) aller Patienten unter Mitotanetherapie im Verlauf

Vor Beginn der Mitotanetherapie zeigte sich ein Mittelwert des Uptakes, aller zu diesem Zeitpunkt vorhandenen PET/CTs, von 1,4. Nach Therapiebeginn stieg der durchschnittliche Uptake an auf bis zu 2,3 nach 3 Monaten. Anschließend fielen die Mittelwerte stetig wieder ab. Nach 15 Monaten war der durchschnittliche Uptake wieder auf dem Niveau des Ausgangswertes (vgl. Tabelle 5).

Zu den Zeitpunkten 3 und 6 Monate nach Beginn der Mitotanetherapie waren die SUV Werte signifikant höher als vor Beginn der Therapie ($p<0.05$).

Bei der Betrachtung der individuellen Uptakes im Verlauf ergaben sich gewisse Übereinstimmungen: In 27 Fällen zeigte sich ein unterschiedlich stark ausgeprägter, vorübergehender Anstieg ($>0,5$) des Uptakes zwischen 3 oder 6 Monaten nach Beginn der Mitotanetherapie. Davon zeigten 15 Patienten einen Maximalwert nach 3 Monaten (Gruppe 1a) und 12 mit Maximalwert nach 6 Monaten (Gruppe 1b).

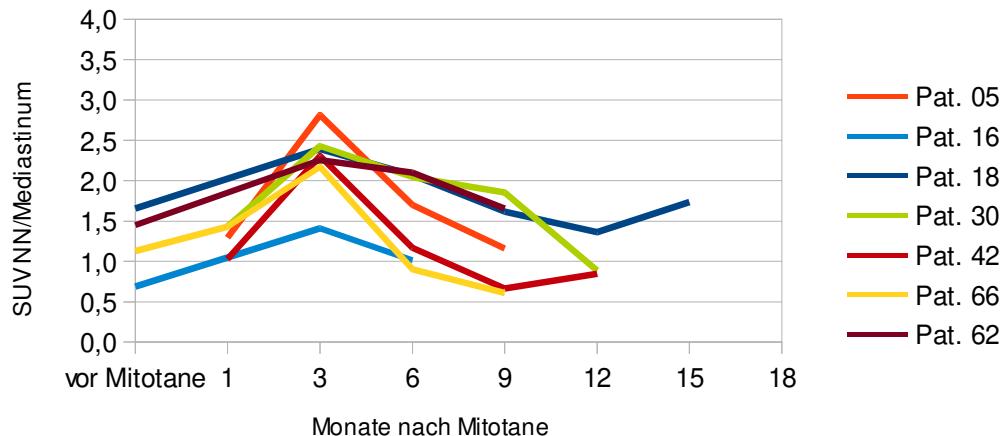


Abbildung 18: Beispielverläufe von 7 Patienten mit Anstieg des Uptakes >0,5 nach 3 Monaten unter Mitotanetherapie (Gruppe 1a)

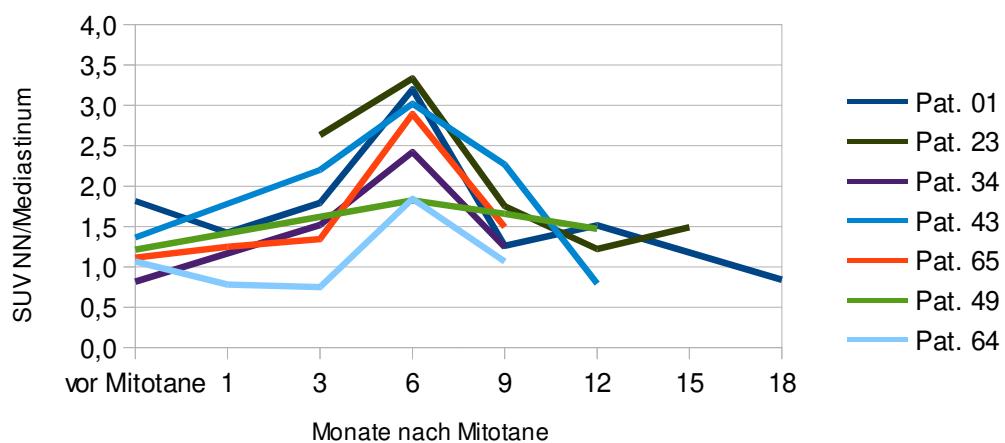


Abbildung 19: Beispielverläufe von 7 Patienten mit Anstieg des Uptakes >0,5 nach 6 Monaten unter Mitotanetherapie (Gruppe 1b)

13 Patienten zeigten hingegen während der gesamten Beobachtungszeit keine wesentlichen Veränderungen des Uptakes (Anstieg <0,5) (Gruppe 2).

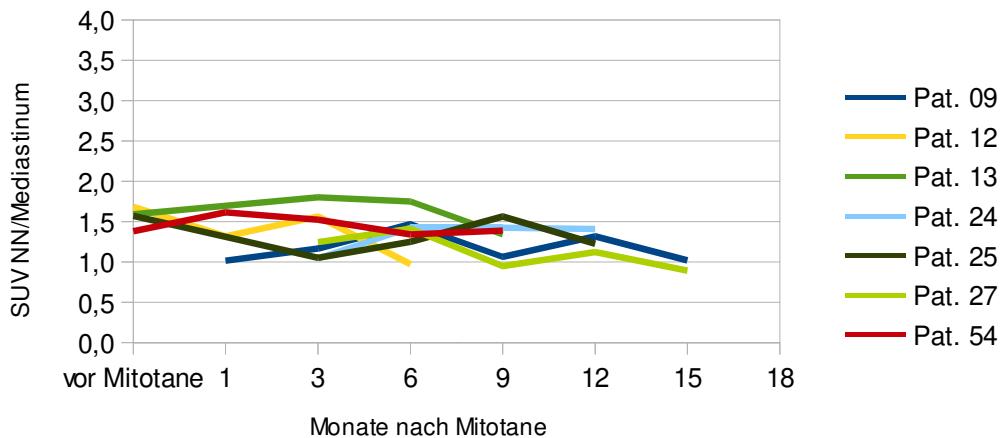


Abbildung 20: Beispielverläufe von 7 Patienten ohne Anstieg des Uptakes (<0,5) unter Mitotanetherapie (Gruppe 2)

Weitere 15 Patienten ließen sich keiner der zuvor beschriebenen Gruppen (1a+b oder 2) zuordnen. Der Anstieg des Uptakes war auch hier z.T. $>0,5$, erfolgte aber z.B. erst sehr spät im Verlauf (nach 9 Monaten oder später) oder trat mehrfach auf (Gruppe 3).

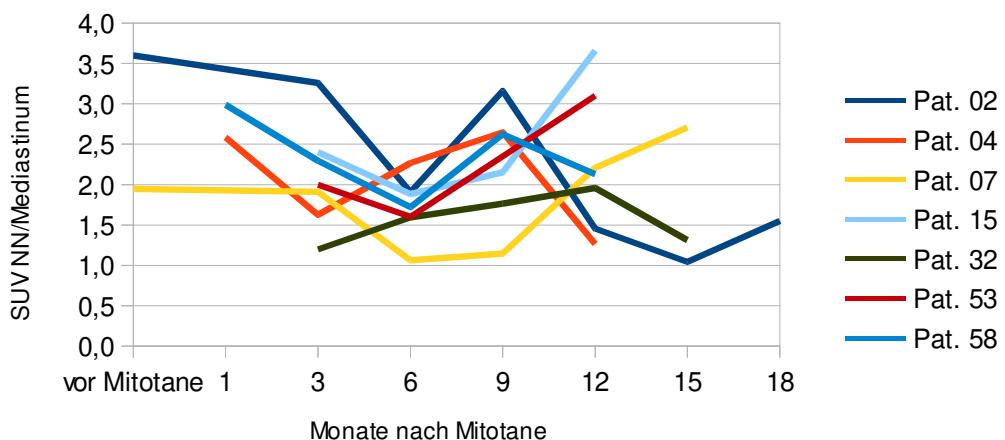


Abbildung 21: Beispielverläufe mit Anstieg des Uptakes >0,5 zu mehr als einem Zeitpunkt und/oder früher als 3 oder später als 6 Monate nach Therapiebeginn unter Mitotanetherapie (Gruppe 3)

Bei den übrigen 11 Patienten ließ sich der Verlauf nicht näher beschreiben, da während der untersuchten 18 Monate weniger als 3 PET/CTs durchgeführt

wurden.

Unter allen Patienten war vor Beginn der Mitotanetherapie kein Uptake höher als 3,6. Im ersten Jahr der Therapie traten bei 10 Patienten höhere Maximalwerte auf. Der höchste Maximalwert trat 3 Monate nach Therapiebeginn auf. Ab einem Jahr nach Beginn der Therapie lag der von dort an höchste Wert bei 3,66.

4.2.2.2 Zeitpunkt des maximalen Uptakes

Erfasst wurde hierbei der Zeitpunkt, an dem sich bei jedem Patienten der Mitotanegruppe der höchste Uptake zeigte. Die Häufigkeiten wurden anschließend ins Verhältnis zu der Anzahl vorhandener PET/CTs zum jeweiligen Zeitpunkt gesetzt. Sechs Patienten hatten im Verlauf nur ein PET/CT, weshalb sich die Gesamtzahl der berücksichtigten Patienten in diesem Abschnitt auf 60 reduzierte.

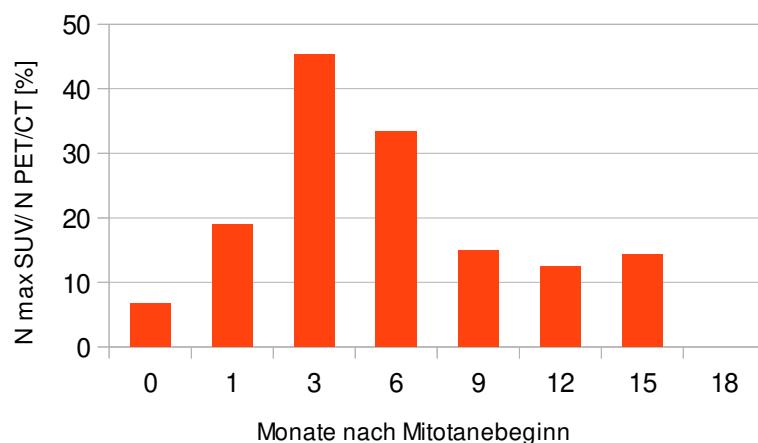


Abbildung 22: Anteil der Patienten unter Mitotanetherapie mit individuell höchstem Uptake zum jeweiligen Zeitpunkt ($N \max \text{ SUV}$) an der Gesamtzahl, der zu diesem Zeitpunkt durchgeführten PET/CTs ($N \text{ PET/CT}$)

Eine deutliche Häufung der maximalen Uptakes zeigte sich 3 und 6 Monate nach dem Therapiebeginn mit Mitotane. Der größte Anteil der Patienten (36,4%) wies den höchsten Uptake nach 3 Monaten auf. Dies entsprach 45% der zu diesem Zeitpunkt ausgewerteten PET/CTs. Nur 2 Patienten hatten ihren jeweils höchsten Uptake vor Beginn der Mitotanetherapie. Lag der Therapiebeginn

länger als ein Jahr zurück, zeigte sich eine vergleichbar niedrige Anzahl (vgl. Tabelle 6).

4.2.2.3 Mitotane-Plasmaspiegel

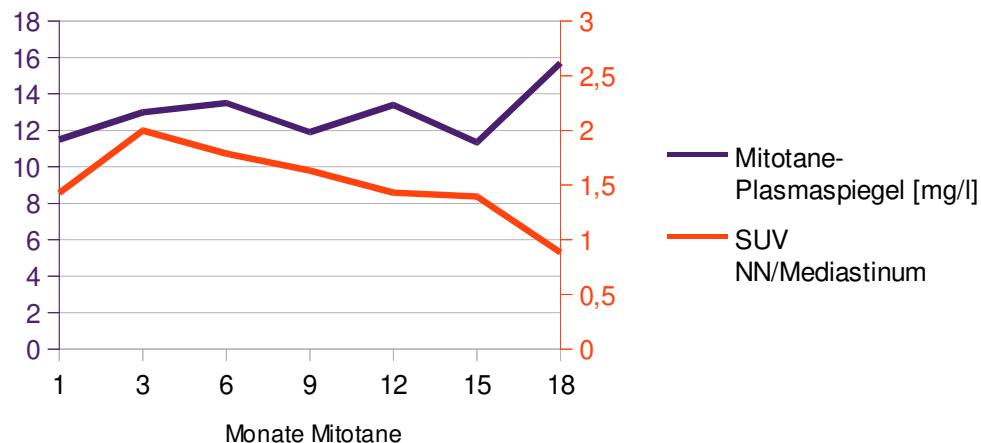


Abbildung 23: Median der Mitotane-Plasmaspiegel [mg/l] gegenüber Median des Uptakes (SUV NN/Mediastinum) zum jeweiligen Zeitpunkt

Der Median der Mitotane-Plasmaspiegel aller Patienten der Mitotanegruppe lag zwischen rund 11 und 16 mg/l. Der durchschnittlich geringste Mitotane-Plasmaspiegel zeigte sich 15 Monate nach Therapiebeginn, der höchste nach 18 Monaten. Beim Vergleich der Mittelwerte von Mitotane-Plasmaspiegel und Uptake ergab sich kein Hinweis auf eine Abhängigkeit. Individuell zeigten sich große Unterschiede bei Standardabweichungen zwischen 5,1 und 8,1 (vgl. Tabelle 7).

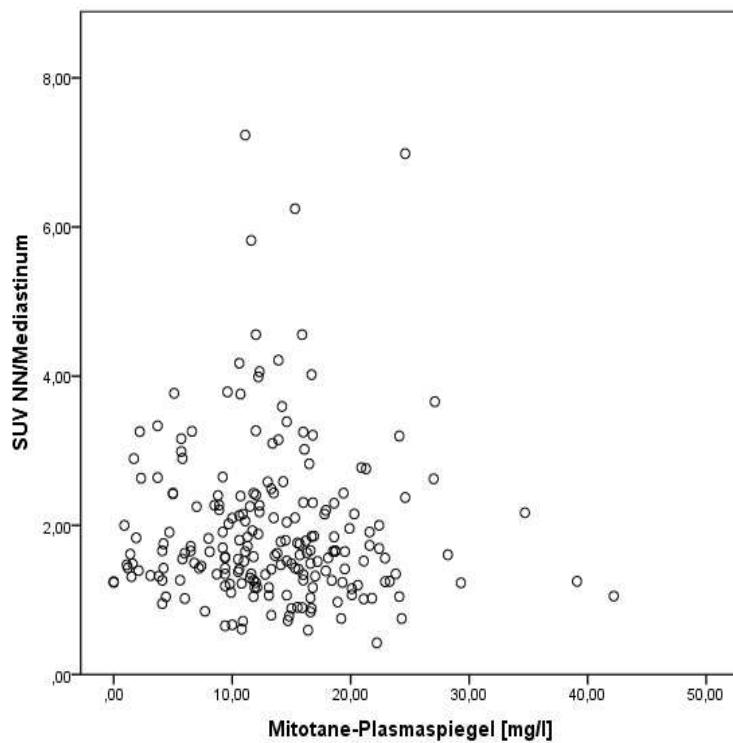


Abbildung 24: Korellation des individuellen Uptakes (SUV NN/Mediastinum) mit dem Mitotane-Plasmaspiegel zum jeweiligen Zeitpunkt

Beim Vergleich der individuellen Mitotanekonzentrationen im Plasma mit dem semiquantitativen Uptake (SUV NN/Mediastinum) in der NN zeigte sich keine Korrelation ($r=-0.028$, $p=0.683$). Verglichen wurden Messungen des Medikamentenspiegels und des adrenalens Uptakes zum gleichen Zeitpunkt.

4.3 Morphologisches Korrelat des adrenalen FDG-Uptakes

Bei keinem der insgesamt 291 untersuchten PET/CTs zeigte sich in der verbliebenen NN eine morphologische Tumormanifestation. Auffällige Erhöhungen des Uptakes waren, sofern bei der gegebenen Anzahl der Untersuchungen pro Patient beurteilbar, immer vorübergehend und auch im Verlauf nie mit einem entsprechenden Korrelat im CT verbunden.

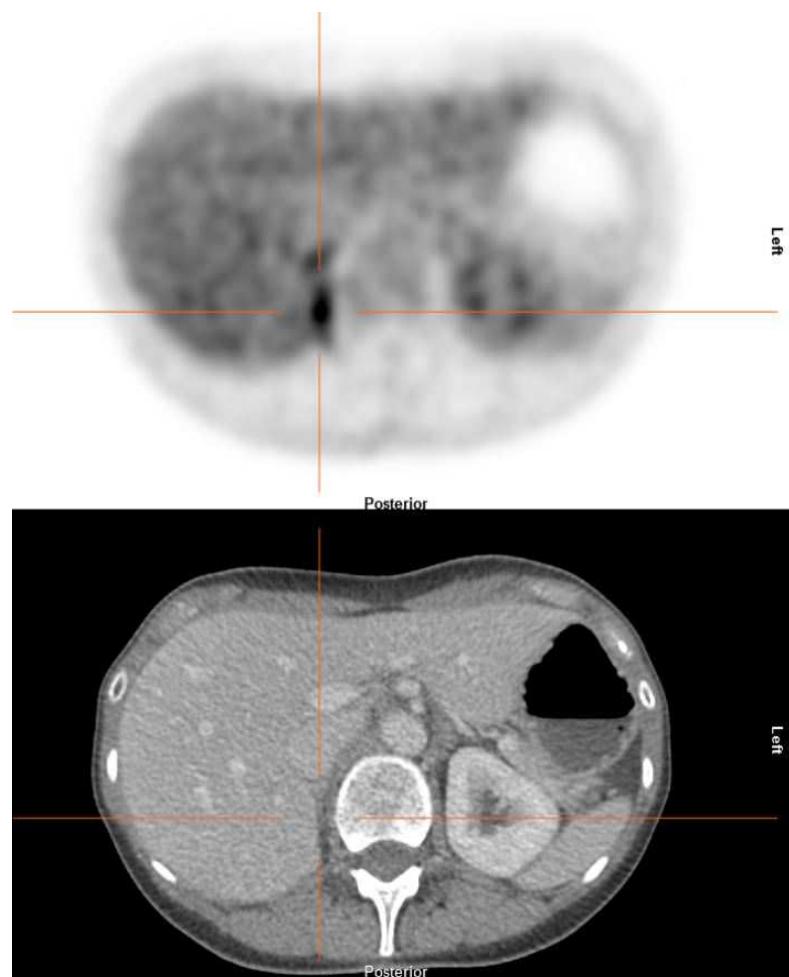


Abbildung 25: Beispiel einer FDG-Anreicherung der rechten NN im PET (oben) bei morphologisch unauffälliger schlanker NN im CT (unten)

4.4 Gruppenvergleiche

4.4.1 Mitotanegruppe (OP / Mitotanebeginn als Bezugspunkt)

Bei der alleinigen Betrachtung der Mitotanegruppe wurde der Beginn der Mitotanetherapie als Zeitpunkt 0 bestimmt, da der Effekt der Therapie auf den Uptake bewertet werden sollte. Zum Vergleich von Mitotane- und Kontrollgruppe wurde als Zeitpunkt 0 die Operation gewählt, da sich in der Kontrollgruppe kein Zeitpunkt bestimmten ließ, der dem Beginn der Mitotanetherapie in der Mitotanegruppe gleichzusetzen gewesen wäre.

Neun Patienten aus der Mitotanegruppe begannen ihre Mitotanetherapie jedoch später als 18 Monate nach der OP. Die innerhalb der ersten 18 Monate nach Beginn der Mitotanetherapie untersuchten PET/CT Daten dieser Patienten, ließen sich somit nicht für den direkten Vergleich der beiden Gruppen verwenden und wurden von der Auswertung ausgeschlossen. Weitere PET/CT Daten für den Zeitraum nach der OP existierten nicht. Demnach ergab sich in diesen Fällen eine auf 57 Patienten verringerte Mitotanegruppe.

Zur Beschreibung möglicher weiterer Unterschiede, die eine Verschiebung des Bezugspunktes mit sich bringen können, werden in der Folge beide Darstellungen miteinander verglichen.

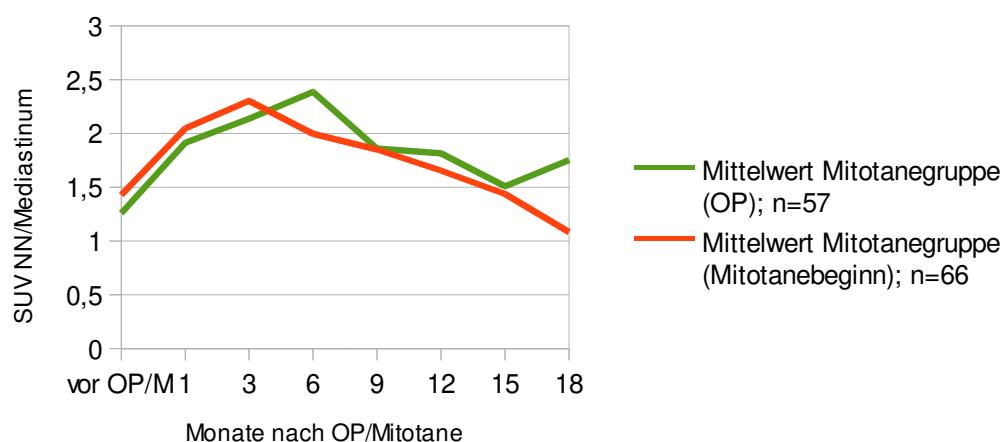


Abbildung 26: Vergleich des Verlaufs von Mittelwerten des Uptakes (SUV NN/Mediastinum) bei Betrachtung des zeitlichen Abstands der Messung zur OP (grün) bzw. zum Beginn der Mitotanetherapie (rot)

Insgesamt stellte sich ein ähnlicher Verlauf der beiden Kurven dar. Die SUV der Mitotanegruppe mit Bezugspunkt Operation erreichten etwas verzögert ihr Maximum und fielen anschließend etwas ungleichmäßiger wieder ab (vgl. Tabelle 5).

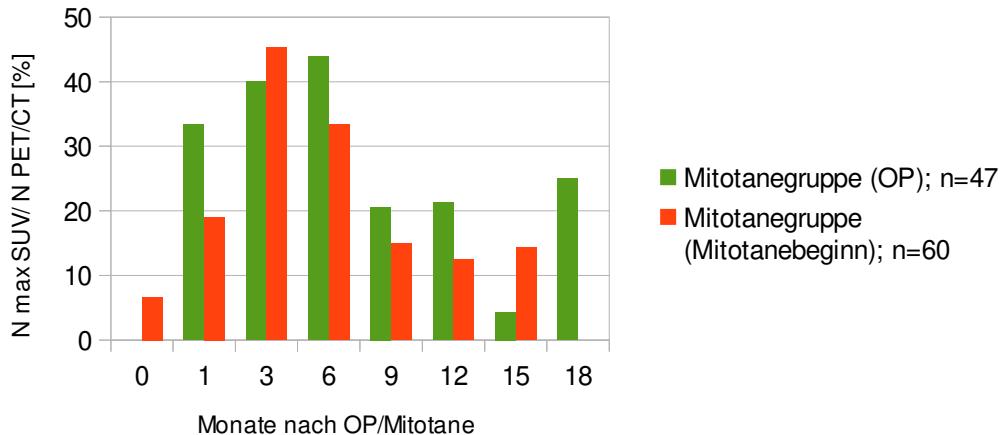


Abbildung 27: Vergleich des Anteils der Patienten mit individuell höchstem Uptake zum jeweiligen Zeitpunkt ($N_{\text{max}} \text{ SUV}$) an der Gesamtzahl, der zu diesem Zeitpunkt durchgeführten PET/CTs ($N_{\text{PET/CT}}$) der Mitotanegruppen OP/Mitotanebeginn

Im Vergleich der beiden Gruppen bezüglich des Zeitpunktes des höchsten FDG-Uptakes zeigten sich deutliche Unterschiede. Während in der Mitotanegruppe (Mitotanebeginn) der größte Anteil nach 3 Monaten den höchsten FDG Uptake aufwies, zeigte sich dieser in der Mitotanegruppe (OP) erst nach 6 Monaten. Während zudem in der Mitotanegruppe (OP) noch ein relativ großer Anteil von knapp 35% sein SUV maximum nach einem Monat aufwies, fielen in der Mitotanegruppe (M) keine weiteren Zeitpunkte besonders auf. Die jeweils größten Anteile höchster Uptake-Werte fanden sich jedoch in beiden Gruppen im ersten halben Jahr nach Zeitpunkt 0 (vgl. Tabelle 6).

Bei 10 Patienten der Mitotanegruppe (OP) und bei 6 Patienten der Mitotanegruppe (Mitotanebeginn) konnte kein höchster Uptake im Vergleich ermittelt werden, da nur eine PET/CT während der untersuchten 18 Monate nach OP durchgeführt wurde.

4.4.2 Mitotanegruppe (OP) und Kontrollgruppe

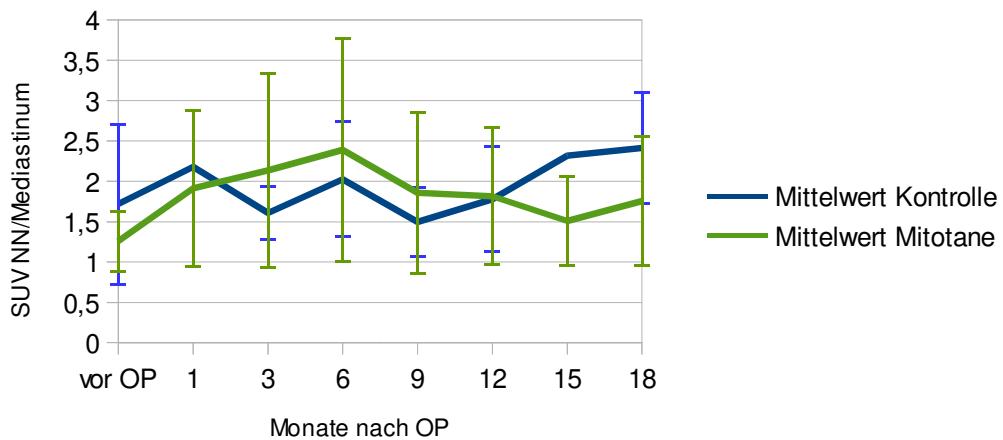


Abbildung 28: Vergleich der Mitotanegruppe (grün) mit Kontrollgruppe (blau) in Bezug auf Mittelwerte des Uptakes (SUV NN/Mediastinum) aller Patienten im Verlauf

Die Mittelwerte des Uptakes (SUV NN/Mediastinum) der gesunden NN betragen vor OP in der Mitotanegruppe 1,26 (SD 0,37) und in der Kontrollgruppe 1,72 (SD 0,99). Die Mittelwerte waren im ersten Jahr, bis auf den Zeitpunkt einen Monat nach OP in der Mitotanegruppe höher als in der Kontrollgruppe. Ab 12 Monaten nach OP war der Uptake der Kontrollgruppe höher als in der Mitotanegruppe. Die Unterschiede der Mittelwerte zwischen den beiden Gruppen waren zu keinem Zeitpunkt signifikant ($p>0,5$).

Vor OP war kein Uptake höher als 2,42. In der Mitotanegruppe traten im ersten Jahr der Therapie bei 28 (49,1%) der 57 Patienten höhere Maximalwerte auf als vor OP. In der Kontrollgruppe traten bei 5 von 16 Patienten (31,3%) höhere Werte als vor OP auf. Der jeweils höchste Maximalwert trat in beiden Gruppen 6 Monate nach OP auf (vgl. Tabelle 5).

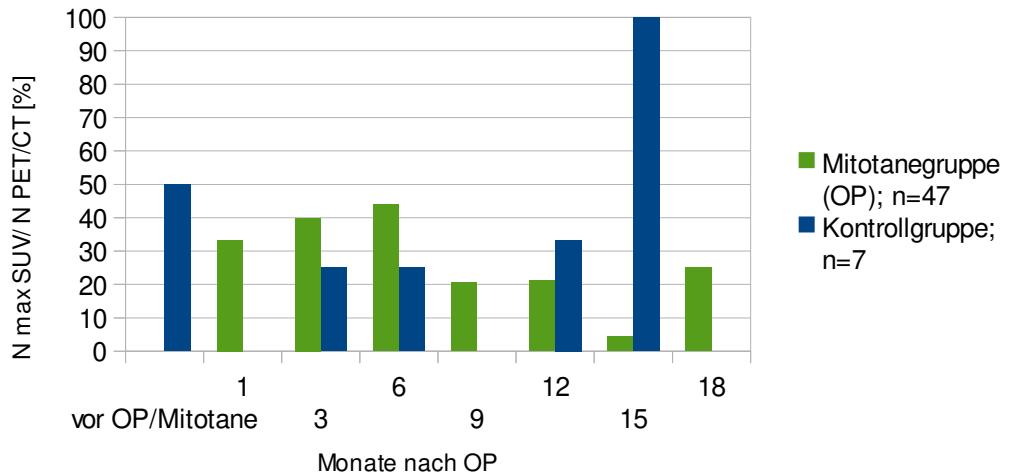


Abbildung 29: Vergleich des Anteils der Patienten mit individuell höchstem Uptake zum jeweiligen Zeitpunkt ($N_{max} SUV$) an der Gesamtzahl, der zu diesem Zeitpunkt durchgeführten PET/CTs ($N_{PET/CT}$) von Mitotane- und Kontrollgruppe

Lediglich ein einzelner Patient hatte seinen individuell höchsten Uptake vor OP. Ein Großteil der maximalen Uptakes fand sich in beiden Gruppen zwischen 3 und 12 Monaten nach OP (vgl. Tabelle 6).

4.5 Adrenaler FDG-Uptake als prognostischer Marker

4.5.1 Höchster Uptake

Um den Einfluss des Uptakes auf das Überleben der Patienten zu bewerten, wurde als Faktor der höchste Uptake (SUV-Quotient NN/Mediastinum) jedes Patienten verwendet. Die Einteilung der beiden zu vergleichenden Gruppen orientierte sich in der Folge am Median dieser höchsten Uptakes aller Untersuchungszeitpunkte.

4.5.1.1 Gesamtüberleben (OS)

Eingeschlossen wurden 60 Patienten mit mindestens 2 dokumentierten PET/CTs im Verlauf. In dem beobachteten Zeitraum kam es zu insgesamt 27 Ereignissen (Tod) und 33 Zensuren.

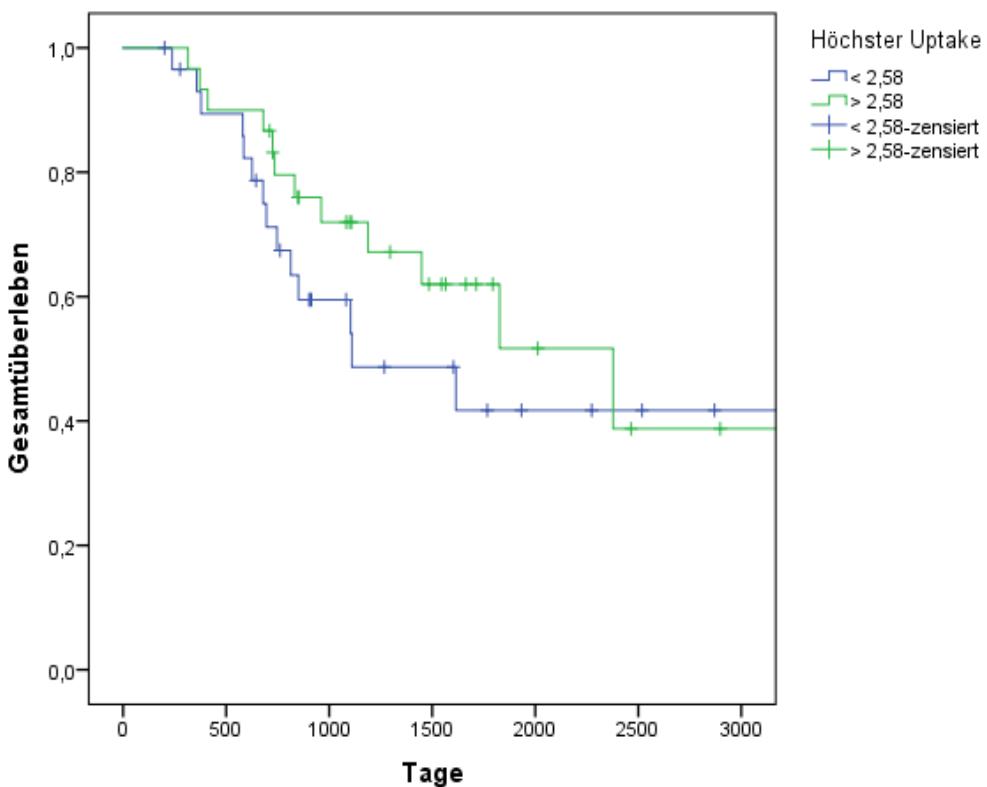


Abbildung 30: OS von Patienten unter Mitotanetherapie mit hohem Uptake (höchster SUV-Quotient $>2,58$; $n=30$; grün) gegenüber Patienten mit niedrigem Uptake (höchster SUV-Quotient $<2,58$; $n=30$; blau) ($p=0.245$)

Als Median der Überlebenszeit ergab sich ein Kaplan-Meier-Schätzer von 1110 Tagen für die Gruppe $<2,58$ und von 2378 für die Gruppe $>2,58$. Die Überlebenskurve der Patienten mit hohem adrenalnen Uptake stellte sich somit positiver dar, als die Kurve der Patienten mit niedrigem Uptake. Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant ($p=0.245$).

4.5.1.2 Progressionsfreies Überleben (PFS)

Eingeschlossen wurden 23 Patienten mit mindestens 2 PET/CTs im Verlauf, die zu Beginn der Mitotanetherapie nicht als frei von der Erkrankung galten. Dies betraf Patienten ohne R0 Status oder mit bereits metastasiertem NNR-Ca. Als Ereignis im Sinne eines Krankheitsprogresses wurden der erste, in der PET/CT diagnostizierte Progress, sowie der Tod eines Patienten gewertet.

In dem beobachteten Zeitraum kam es zu insgesamt 19 Ereignissen und 4 Zensuren im Verlauf der Mitotanetherapie.

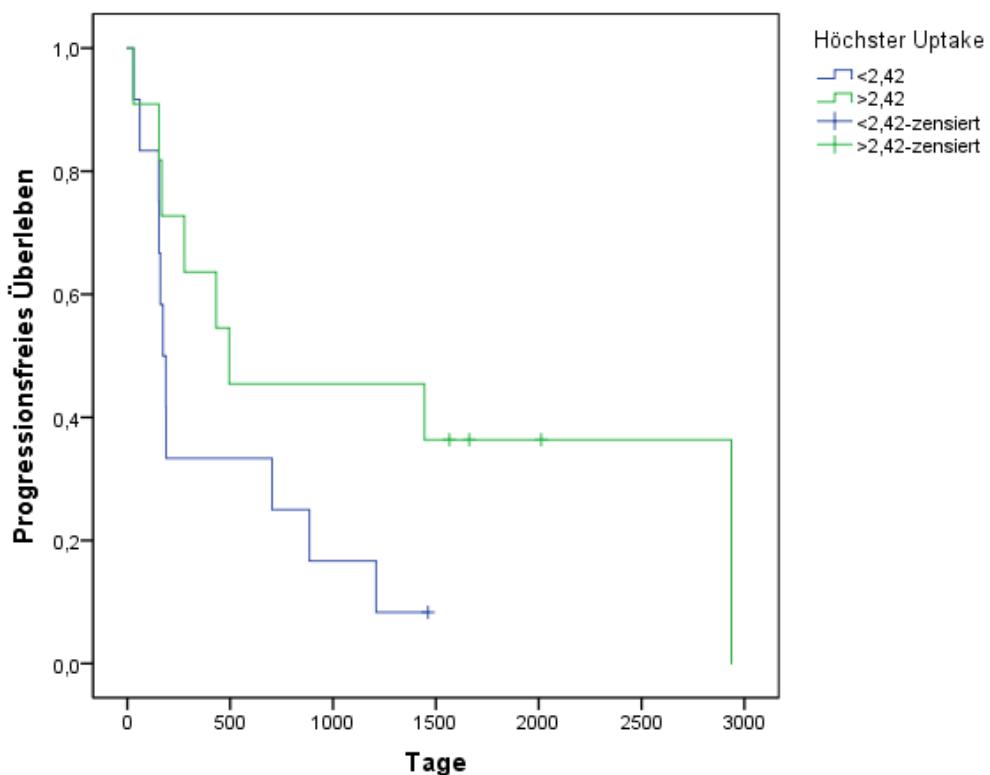


Abbildung 31: PFS von Patienten unter Mitotanetherapie mit hohem Uptake (Höchster SUV-Quotient >2,42; n=11; grün) gegenüber Patienten mit niedrigem Uptake (Höchster SUV-Quotient <2,42; n=12; blau) ($p=0.097$)

Als Median der Überlebenszeit ergab sich ein Kaplan-Meier-Schätzer von 174 Tagen für die Gruppe <2,42 und von 496 für die Gruppe >2,42. Die Überlebenskurve der Patienten mit hohem adrenalem Uptake stellte sich somit positiver dar, als die Kurve der Patienten mit niedrigem Uptake. Dieser Unterschied war jedoch ebenso nicht signifikant ($p=0.097$).

4.5.1.3 Rezidivfreies Überleben (RFS)

Eingeschlossen wurden 37 Patienten mit mindestens 2 PET/CTs im Verlauf, die zu Beginn der Mitotanetherapie als frei von der Erkrankung galten. Dies betraf Patienten mit R0 Status und ohne bereits metastasiertes NNR-Ca. Als Ereignis wurde die Diagnose eines Rezidivs der Erkrankung gewertet.

In dem beobachteten Zeitraum kam es zu insgesamt 26 Ereignissen und 11 Zensuren im Verlauf der Mitotanetherapie.

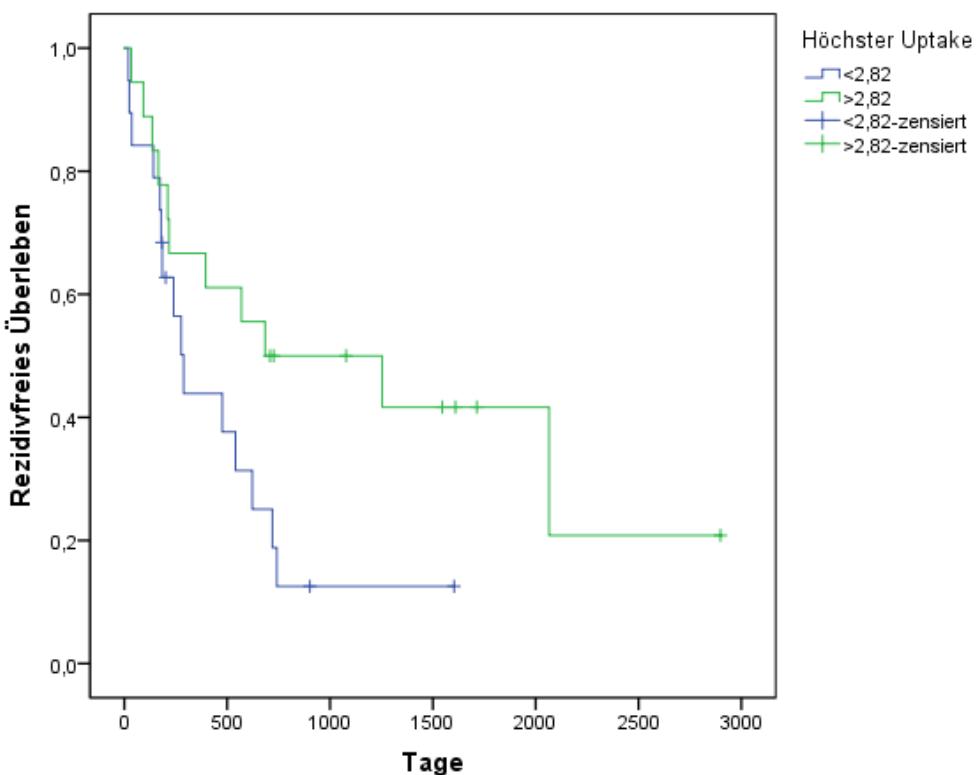


Abbildung 32: RFS von Patienten unter Mitotanetherapie mit hohem Uptake (Höchster SUV >2,82; n=18; grün) gegenüber Patienten mit niedrigem Uptake (Höchster SUV <2,82; n=19; blau) (p=0.059)

Als Median der Überlebenszeit ergab sich ein Kaplan-Meier-Schätzer von 288 Tagen für die Gruppe <2,82 und von 684 für die Gruppe >2,82. Die Überlebenskurve der Patienten mit hohem adrenalnen Uptake stellte sich somit positiver dar, als die Kurve der Patienten mit niedrigem Uptake. Dieser Unterschied war knapp nicht signifikant ($p=0.059$).

4.5.2 Individuelles Verlaufsmuster

Um den Einfluss des Uptakes auf das Überleben der Patienten zu bewerten, wurde das individuelle Verlaufsmuster des Uptakes betrachtet. Als Faktor wurde die unterschiedliche Verteilung der Anstiege des Uptakeverlaufs verwendet: Anstieg nach 3 oder 6 Monaten (3/6), Anstieg zu anderen oder mehreren Zeitpunkten (divers), kein Anstieg (kein) (vgl. 4.2.2.1).

4.5.2.1 Gesamtüberleben

Eingeschlossen wurden 54 Patienten mit mindestens 2 PET/CTs im Verlauf. Im beobachteten Zeitraum kam es zu insgesamt 24 Ereignissen und 30 Zensuren.

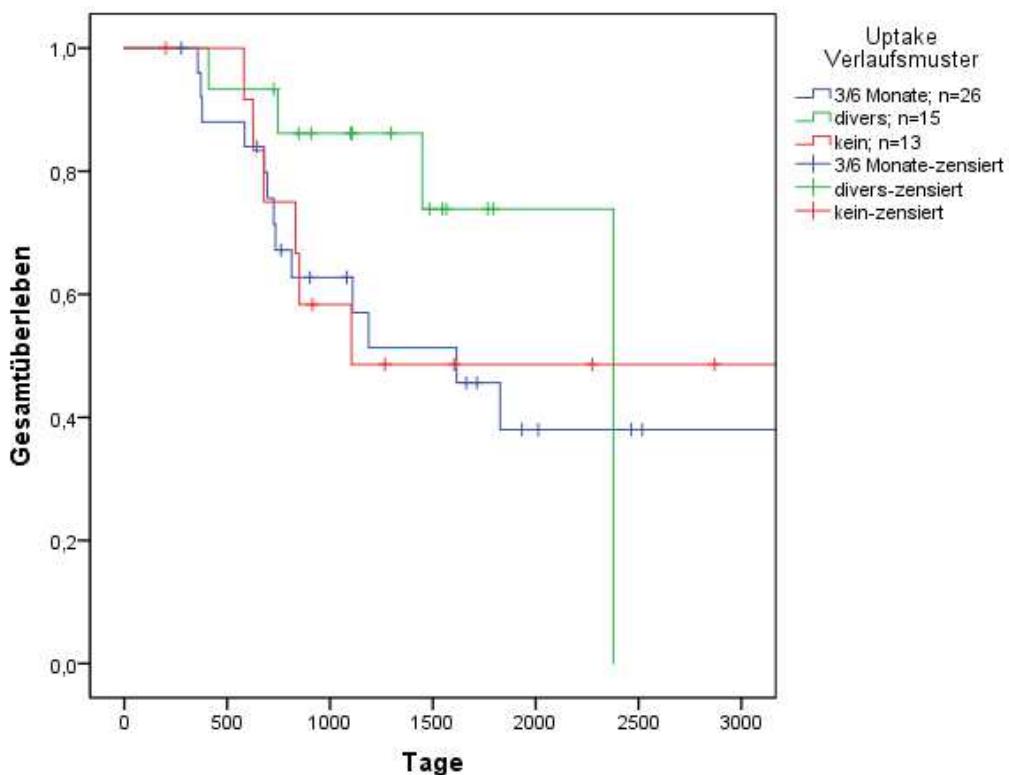


Abbildung 33: OS von Patienten unter Mitotanetherapie mit Uptake Anstieg nach 3 und 6 Monaten (n=26; blau) gegenüber Patienten mit diversem Anstiegsmuster (n=15; grün), gegenüber Patienten ohne Anstiege im Uptakeverlauf (n=13; rot)

Als Median der Überlebenszeit ergab sich ein Kaplan-Meier-Schätzer von 1615 Tagen für die Gruppe 3/6, von 2378 Tagen für die Gruppe divers und von 1104 Tagen für die Gruppe kein. Die Überlebenskurve der Patienten mit diversem Uptakeverlauf stellte sich somit positiver dar, als die der anderen beiden Gruppen. Dieser Unterschied war nicht signifikant ($p=0.405$).

4.5.2.2 Progressionsfreies Überleben

Eingeschlossen wurden 21 Patienten mit mindestens 2 PET/CTs im Verlauf, die zu Beginn der Mitotanetherapie nicht als frei von der Erkrankung galten. Im beobachteten Zeitraum kam es zu insgesamt 17 Ereignissen und 4 Zensuren im Verlauf.

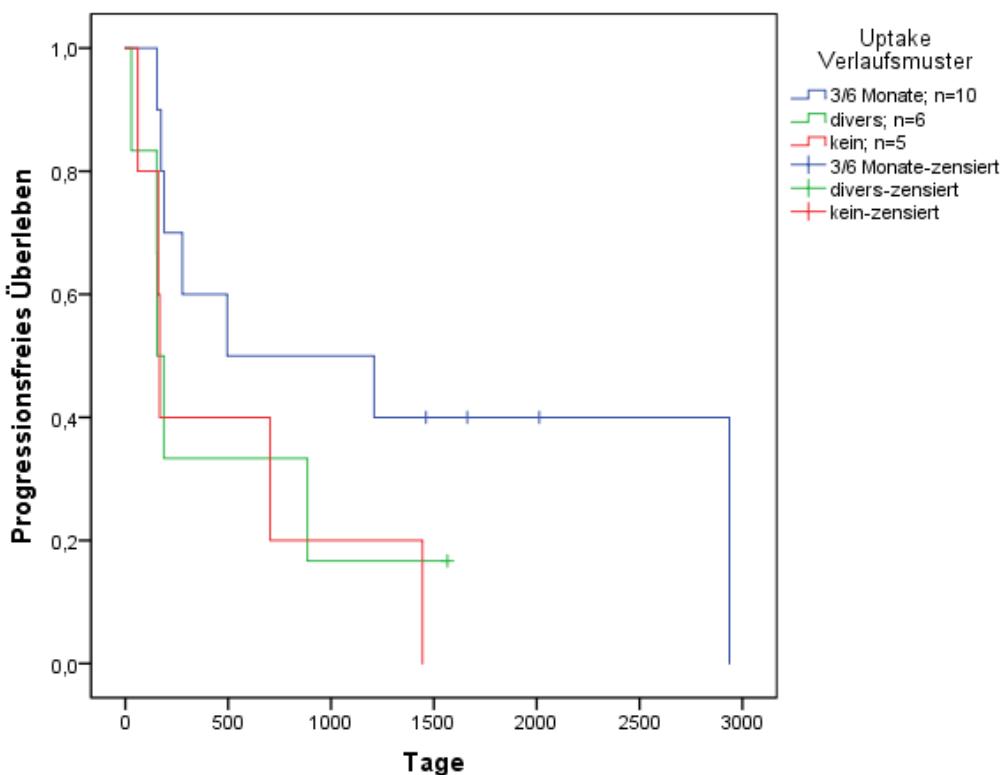


Abbildung 34: PFS von Patienten unter Mitotanetherapie mit Uptake Anstieg nach 3 und 6 Monaten ($n=10$; blau) gegenüber Patienten mit diversem Anstiegsmuster ($n=6$; grün), gegenüber Patienten ohne Anstiege im Uptakeverlauf ($n=5$; rot)

Als Median der Überlebenszeit ergab sich ein Kaplan-Meier-Schätzer von 496 Tagen für die Gruppe 3/6, von 154 Tagen für die Gruppe divers und von 167 Tagen für die Gruppe kein. Die Überlebenskurve der Patienten mit maximalem Uptake nach 3 bzw. 6 Monaten stellte sich somit positiver dar, als die der anderen beiden Gruppen. Dieser Unterschied war nicht signifikant ($p=0.193$).

4.5.2.3 Rezidivfreies Überleben

Eingeschlossen wurden 33 Patienten mit mindestens 2 PET/CTs im Verlauf, die zu Beginn der Mitotanetherapie als frei von der Erkrankung galten. Im beobachteten Zeitraum kam es zu insgesamt 24 Ereignissen und 9 Zensuren im Verlauf.

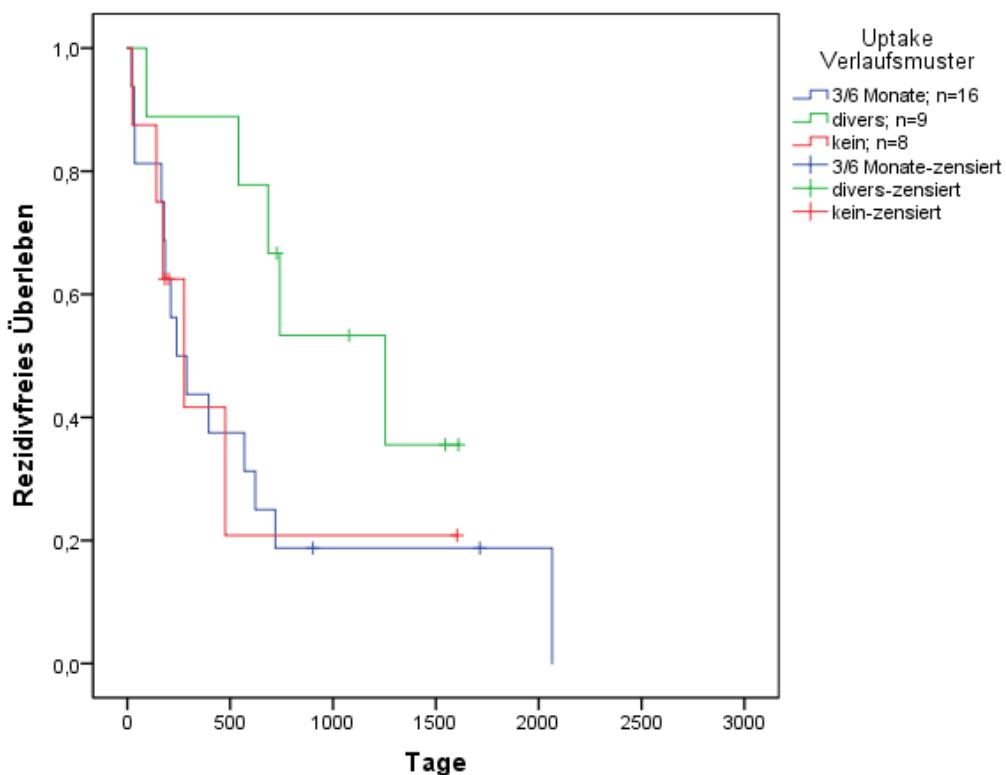


Abbildung 35: RFS von Patienten unter Mitotanetherapie mit Uptake Anstieg nach 3 und 6 Monaten (n=16; blau) gegenüber Patienten mit diversem Anstiegsmuster (n=9; grün), gegenüber Patienten ohne Anstiege im Uptakeverlauf (n=8; rot)

Als Median der Überlebenszeit ergab sich ein Kaplan-Meier-Schätzer von 240 Tagen für die Gruppe 3/6, von 1253 Tagen für die Gruppe divers und von 277 Tagen für die Gruppe kein. Die Überlebenskurve der Patienten mit diversem Uptakeverlauf stellte sich somit positiver dar, als die der anderen beiden Gruppen. Dieser Unterschied war nicht signifikant ($p=0.163$).

5 Diskussion

Die Ergebnisse dieser Studie deuten zum Teil einen Zusammenhang zwischen einer Mitotanetherapie und dem vorrübergehend erhöhten FDG Uptake der verbleibenden NN nach einseitiger Adrenalektomie an. Diese erhöhten Uptakes sind allerdings weder ein obligater Effekt der Mitotanetherapie, noch der einseitigen Adrenalektomie. Ein prognostischer oder therapeutischer Nutzen ließ sich nicht sicher ableiten, auch wenn die Ergebnisse teilweise eine positive Korrelation des erhöhten Uptakes mit dem Überleben der Patienten andeuteten. Nebenbefindlich zeigte sich der SUVmean der Leber bei Patienten unter Mitotanetherapie verändert.

Des Weiteren konnten Ergebnisse bereits vorhandener Studien bestätigt werden. Dies betrifft vor allem den Nachweis eines vorrübergehend erhöhten Uptakes bei einem Teil der Patienten, sowie den Ausschluss einer hiermit verbundenen Tumormanifestation der kontralateralen NN.

5.1 Systemischer FDG-Uptake

In Studien zur FDG-PET/CT wird der gemessene Uptake eines Organs oft ins Verhältnis mit dem Uptake der Leber oder des Mediastinums gesetzt. Dies stellt ein gängiges Vorgehen der relativen Bewertung des Uptakes bei individuellen Stoffwechselvorgängen dar (24).

Die EANM gibt normative Werte für den Bereich des normalen SUVmean der Leber zwischen 1,3 und 3,0 an (24). In der vorliegenden Studie lag der durchschnittliche SUVmean in der Kontrollgruppe bei maximal 2,72. In der Mitotanegruppe hingegen lag der durchschnittliche SUVmean der Leber zu den Zeitpunkten 3, 9, 15 und 18 Monate nach OP über 3,0 und war zu den Zeitpunkten 3, 6 und 9 Monate nach OP signifikant höher als in der Kontrollgruppe. Ursächlich für dieses Phänomen könnte der Einfluss von Mitotane auf die Stoffwechselvorgänge der Leber sein (vgl. 1.3.4.2).

Die Beurteilung des Uptakes könnte durch diesen Effekt beeinflusst werden, je nachdem ob und wie lange ein Patient Mitotane erhalten hat, während PET/CT Untersuchungen stattfanden. Das tatsächliche Ausmaß dieses Einflusses auf

die Interpretation des Uptakes lässt sich anhand dieser Studie jedoch nicht sicher bestimmen. Erschwerend hinzu kommt die lange biologische Halbwertszeit von Mitotane und der daraus resultierende unsichere zeitliche Zusammenhang zwischen der Einnahme bzw. den Plasmaspiegeln von Mitotane und einem Einfluss auf den Uptake der Leber. Denkbar wäre in diesem Zusammenhang eine klarere Korrelation mit einer Erhöhung von Transaminasen und / oder Gamma-GT-Werten. Da ein gewisser Effekt aber vorhanden ist, sollte er bei der Interpretation des adrenalen Uptakes bei Patienten unter Mitotanetherapie berücksichtigt werden.

Der mediastinale SUVmean zeigte hingegen zu keinem Zeitpunkt signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Die höchsten Durchschnittswerte des SUVmean betrugen 2,0 in der Mitotanegruppe und 1,9 in der Kontrollgruppe. In beiden Fällen lagen die Werte somit gleichermaßen etwas oberhalb des von der EANM beschriebenen Normalwerts von ca. 1,6 (24). Die Verwendung des mediastinalen Uptakes scheint somit eine sinnvolle Alternative bei der Bewertung des Uptakes von Patienten unter Mitotanetherapie zu sein.

5.2 FDG-Uptake der Nebenniere

Grundsätzlich können viele gesunde Organe (auch die NN) FDG-Anreicherungen zeigen, die nicht auf Stoffwechselvorgänge im Rahmen einer Tumorerkrankung zurückzuführen sind (26, 61). Bei Bagheri et al. zeigten gesunde NN SUVmax Werte zwischen 0,95 und 2,46 (1). Bei Wang et al. zeigte sich ein noch breiteres Spektrum, bei SUVmax Werten zwischen 0,82 und 3,65 (61).

Die Werte der vorliegenden Studie lagen jedoch z.T. deutlich über diesen Grenzwerten. Insgesamt waren jegliche Anstiege des Uptakes in ihrer Ausprägung sehr unterschiedlich, und die Zeitpunkte des Auftretens variierten mitunter stark.

Auch andere thematisch verwandte Studien (58, 59) zeigen Fälle erhöhten adrenalen Uptakes über die genannten Grenzwerte hinaus. Leboulleux et al. beschrieben in einer solchen Studie folgende Erklärungsansätze für das Auftreten dieser erhöhten adrenalen Uptakes (59):

- Mögliche reaktive Veränderung der kontralateralen NN nach einseitiger Adrenalektomie
- Einfluss der adjuvanten Mitotanetherapie
- Metastasen der kontralateralen NN
- Fehlinterpretation von braunem Fettgewebe in der PET/CT

Folgend wird anhand der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zu den genannten Punkten Stellung bezogen. Während Leboulleux et al. als Fokus ihrer Arbeit vor allem eine mögliche Tumormanifestation in der verbliebenen NN als Ursache des erhöhten Uptakes widerlegten, liegt der Schwerpunkt dieser Arbeit auf der Darstellung eines möglichen Zusammenhangs des erhöhten Uptakes zur adjuvanten Mitotanetherapie.

5.2.1 Uptake und Mitotanetherapie

Bei dem Vergleich der **Mittelwerte** des adrenalnen Uptakes beider Gruppen zeigte sich zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied. Innerhalb der Gruppen waren lediglich bei einem Teil der Patienten vorübergehende Anstiege des adrenalnen Uptakes zu verzeichnen. In der Mitotanegruppe waren diese Anstiege häufiger und mit höheren Werten des maximalen Uptakes verbunden als in der Kontrollgruppe. Zu den Zeitpunkten 6 und 9 Monate nach OP waren in der Mitotanegruppe die Werte des adrenalnen Uptakes signifikant höher als vor OP. In der Kontrollgruppe war dies hingegen zu keinem Zeitpunkt der Fall (vgl. 4.2.2.1+4.2.1.1). Zudem zeigte sich bei ca. 50% der Patienten der Mitotanegruppe ein insgesamt gleichartiger **Verlauf** des Uptakes. Diese Art des Verlaufs ließ sich bei keinem der Kontrollpatienten darstellen (vgl. Abb. 14+18-21). Während also die individuellen Ergebnisse z.T. auf einen Einfluss der Mitotanetherapie auf den adrenalnen Uptake hindeuten, kann der direkte Vergleich der beiden Gruppen dies nicht bestätigen.

Bei Leboulleux et al. zeigte sich dieser Effekt ausschließlich bei den mit Mitotane behandelten Patienten. Anders als in der vorliegenden Studie wurden keine auffälligen Anstiege des individuellen SUV betrachtet, sondern einzelne Werte, die für sich genommen als zu hoch galten. Kriterium hierfür waren

Quotienten von SUVmax der NN zu SUVmean der Leber, größer als 1,0 (59). Bezuglich dieser Punkte sind die beiden Untersuchungen nur bedingt vergleichbar. Für das Vorgehen in der vorliegenden Arbeit spricht zum einen, dass eine eindeutige Zuordnung der Messergebnisse in "auffällige" und "unauffällige" Uptake-Werte schwierig ist, da Normalwerte für die gesunde NN nicht einheitlich definiert sind. Zum anderen scheint der Quotient aus adrenalem SUVmax und dem SUVmean der Leber nach den Ergebnissen der vorliegenden Studie, bei Patienten die Mitotane erhalten, kein zuverlässiger Parameter zu sein (vgl. 5.1).

Der **Zeitpunkt** des jeweils höchsten Uptakes entsprach in den meisten Fällen dem Zeitpunkt 3 oder 6 Monate, bzw. dem Zeitraum zwischen 1,5 und 7,5 Monaten nach Beginn der Mitotanetherapie (vgl. 4.4.1). Hierzu wurden nicht nur auffällig hohe Werte verglichen, sondern die jeweils höchsten Werte aller Patienten festgehalten, um einen möglichst aussagekräftigen Anhaltspunkt für das individuelle Uptakeverhalten der NN zu erhalten. In der Studie von Leboulleux et al. wurde bei 10 Patienten ein erhöhter Uptake der NN gemessen, und nur bei diesen Patienten der Zeitpunkt des erhöhten Werts festgehalten. Bei sieben dieser Patienten wurde dieser auffällige Maximalwert zwischen einem und 6 Monaten nach Beginn der Mitotanetherapie gemessen. Bei den übrigen drei Patienten trat der Maximalwert zu späteren Zeitpunkten auf (59). Diese Ergebnisse stimmen folglich mit denen der aktuellen Studie überein. Das gehäufte Vorkommen dieser erhöhten Werte zu bestimmten Zeitpunkten nach dem Beginn der Mitotanetherapie legt einen Zusammenhang nahe. Bedacht werden sollte allerdings, dass die operative Entfernung des NNR-Ca meistens in einem ähnlichen zeitlichen Zusammenhang steht (vgl. 5.2.2).

Bezuglich der Mitotane-Plasmaspiegel und der zeitlich entsprechenden adrenalnen Uptakewerte der Patienten zeigte sich kein Zusammenhang (vgl. 4.2.2.3). Dieses Ergebnis basiert auf der Einbeziehung aller Studienpatienten. Es wurden jegliche Intensitäten des Uptakes mit den jeweiligen Plasmaspiegeln abgeglichen. Bei Leboulleux et al. wurden ausschließlich die Plasmaspiegel der 10 Patienten mit erhöhtem Uptake aufgeführt. Auch hier zeigten sich verschiedenste Serumplasmaspiegel zwischen 2,2 und 43,7 unabhängig von

der Höhe des adrenalnen Uptakes (59). Die Höhe des Mitotane-Plasmaspiegels bildet demnach nicht das Ausmaß des biologischen Effekts im Sinne einer Veränderung des adrenalnen Uptakes ab. Eine Dosisabhängigkeit dieses Effekts ist somit unwahrscheinlich.

Zusammenfassend deuten die Betrachtung der individuellen Verläufe und maximalen Werte sowie deren Zeitpunkte einen Zusammenhang des ansteigenden Uptakes mit der Mitotanetherapie an. Eine Dosisabhängigkeit des Effekts ließ sich jedoch unter Einbeziehung der Mitotane-Plasmaspiegel nicht erkennen. Gegen einen Zusammenhang sprechen ferner die nicht signifikant unterschiedlichen Mittelwerte der beiden Gruppen und das Auftreten von vorübergehend ansteigenden Uptake-Werten in der Kontrollgruppe. Sicher scheint lediglich zu sein, dass es sich bei dem vorübergehend ansteigenden Uptake nicht um einen obligaten Effekt der Mitotanetherapie handeln kann, da sich dieser nur bei einem Teil der Patienten zeigte.

5.2.2 Uptake und Operation

Patienten mit ansteigenden Uptake Werten zeigten sich auch in der nicht mit Mitotane behandelten Kontrollgruppe (vgl. 4.2.1.1). Ein alleiniger Einfluss von Mitotane auf diesen beobachteten Effekt scheint somit ausgeschlossen. Ein wesentlicher gemeinsamer Einflussfaktor der Kontroll- und Mitotanegruppe war die einseitige Adrenalektomie. Reaktive Veränderungen der kontralateralen NN nach einseitiger Adrenalektomie wurden bisher allerdings nicht im Zusammenhang mit dem NNR-Ca und nur in Tiermodellen beschrieben. Sie betrafen zudem lediglich die Morphologie, nicht aber das Signalverhalten in der PET (62-64).

In der Kontrollgruppe zeigte sich bei dem Vergleich der Zeitpunkte der individuell höchsten Uptakes innerhalb der ersten 18 Monate, anders als in der Mitotanegruppe keine besondere Häufung. Ein zeitlicher Zusammenhang von OP und erhöhtem Uptake ließ sich somit nicht ableiten. Bei 9 von 66 Patienten der Mitotanegruppe lag zudem der beobachtete Zeitraum unter Mitotanetherapie zum Teil deutlich später als 18 Monate nach OP. Trotzdem kam es auch bei diesen Patienten zu Anstiegen des adrenalnen Uptakes.

Leboulleux et. al beschrieben in ihrer zweiten Studiengruppe ohne Mitotanetherapie keine auffälligen adrenalnen Uptakes (59). Diese Gruppe war ähnlich der Kontrollgruppe unserer Studie mit 8 Patienten allerdings sehr klein. Die Abwesenheit von auffälligen PET/CTs könnte somit zufällig sein. Anders als in unserer Studie setzte sich die Kontrollgruppe aus Patienten mit malignem Phäochromozytom nach Adrenalektomie zusammen. Dies könnte ein weiterer Grund für das Ausbleiben eines Effekts sein, wenn die Ursache der vorübergehenden Anstiege des FDG-Uptakes in den Stoffwechseleigenschaften des NNR-Ca begründet sein sollte. Da NNR-Ca potentiell ein Cushing Syndrom induzieren können, würde die kontralaterale NN supprimiert und somit im Zuge der Erholung nach der Entfernung des Tumors eine erhöhte Aktivität in der PET/CT zeigen. Mögliche Einflüsse der einseitigen Adrenalektomie auf das Signalverhalten der kontralateralen NN in der PET/CT sind somit denkbar.

Die einseitige Adrenalektomie bei NNR-Ca könnte eine Ursache für auffälliges Signalverhalten in der PET/CT sein. Dafür spricht das Auftreten von ansteigenden Uptake-Werten in der Kontrollgruppe. Dagegen spricht das häufigere, stärkere und regelmäßigeren Auftreten dieses Effekts in der Mitotanegruppe und das z.T. große zeitliche Intervall zwischen dem Auftreten des Effekts und der OP. Auch bei der Adrenalektomie kann es sich nicht um einen obligaten Effekt handeln, da nicht alle Patienten gleichermaßen betroffen sind.

5.2.3 Uptake und morphologisches Korrelat

Maligne Ursachen der ansteigenden adrenalnen Uptakes im Sinne von Tumormanifestationen lassen sich mit den Ergebnissen dieser Studie weitestgehend ausschließen. Bei keinem der Patienten zeigte sich, zum Untersuchungszeitpunkt oder im weiteren dokumentierten Verlauf, bei einem Anstieg des adrenalnen Uptakes in der FDG-PET ein morphologisches Korrelat in der CT.

Auch Leboulleux et. al kamen zu diesem Ergebnis: Bei keinem der 10 Patienten mit auffälligem Uptake ergaben sich Hinweise für einen malignen Prozess in der verbliebenen NN (59). Bilaterale NNR-Ca sind zudem mit 1,1 Prozent der Fälle sehr selten (57). Erhöhte adrenale Uptakes durch maligne Prozesse wären

somit im Einzelfall denkbar, nicht aber in der Vielzahl wie sie in dieser und auch anderen Studien beobachtet wurden.

5.3 FDG-Uptake als prognostischer Marker

Tessonier et al. beschrieben, dass sich bei Patienten mit NNR-Ca anhand der Höhe des initial gemessenen FDG-Uptakes des Primärtumors keine Aussage über die Prognose des Krankheitsverlaufs treffen lässt (65). Wird ein Einfluss der Mitotanetherapie auf den kontralateralen adrenalnen Uptake vorausgesetzt, ist allerdings ein möglicher Nutzen als prognostischer Marker während einer Mitotanetherapie denkbar. Die theoretische Grundlage für den Effekt der Mitotanetherapie auf den adrenalnen Uptake beruht auf der NN-spezifischen Wirkung des Medikaments (vgl. 1.3.4.2). Eine Veränderung des Uptakes könnte somit für das Ansprechen auf die Therapie mit Mitotane hinweisgebend sein.

Die Ergebnisse dieser Studie deuten einen solchen Effekt für das Gesamt-, sowie progressions- und rezidivfreie Überleben bei hohen Maximalwerten des Uptakes an. Diese Tendenz ließ sich statistisch allerdings nicht bestätigen. Bei der Auswertung der individuellen Verlaufsmuster des Uptakes deutete sich ebenfalls ein positiver Effekt an: Für das Gesamt- und rezidivfreie Überleben bei Patienten mit unregelmäßigen Anstiegen des Uptakes, und für das progressionsfreie Überleben bei Patienten mit Anstiegen des Uptakes nach 3 bzw. 6 Monaten. Auch hier ließ sich diese Tendenz statistisch nicht bestätigen.

Ein tatsächlicher Nutzen des FDG Uptake-Verhaltens der gesunden NN als prognostischer Marker im Verlauf der Mitotanetherapie ist nach den Ergebnissen dieser Studie nicht gegeben.

5.4 Limitationen

5.4.1 Patientenkollektiv

Die Universitätskliniken der LMU München und Würzburg stellen als tertiäre Referenzzentren eine relevante Quelle zur Rekrutierung von Studienpatienten dar. Für eine retrospektive klinische Studie ist eine Fallzahl von insgesamt 82 dennoch relativ klein (66). Ursächlich hierfür sind vor allem die Seltenheit der

Erkrankung und die für die Studienbedingungen nicht regelhaft genug eingesetzte PET/CT in der Primärdiagnostik und Nachsorge des NNR-Ca (vgl. Abb. 12+16). Mit den Fallzahlen vieler Studien zum Signalverhalten von NNR-Ca in der PET/CT ist die Fallzahl dieser Studie jedoch vergleichbar oder höher (27, 59, 65, 67-69).

Die Aussagekraft der Ergebnisse wird durch die geringe Fallzahl vor allem in der **Kontrollgruppe** eingeschränkt. Aus den Registern der Kliniken München und Würzburg konnten allerdings nicht mehr Patienten der Kontrollgruppe zugeordnet werden. Die Mehrheit der Patienten erhielt zumindest kurzzeitig die empfohlene Mitotanetherapie und war somit nicht für die Kontrollgruppe geeignet. Patienten der Kontrollgruppe waren daher jene, die die empfohlene Mitotanetherapie ablehnten oder die Therapie auf Grund von Kontraindikationen nicht erhalten konnten. Diese Faktoren schwächen die Qualität der Kontrollgruppe zusätzlich durch eine schlechte Repräsentation eines durchschnittlichen Patientenkollektivs.

Die **Mitotanegruppe** stellte trotz der geringen Größe einen repräsentativen Querschnitt von Patienten mit NNR-Ca dar. Dies betraf vor allem das mediane Alter der Patienten (56 Jahre), das Verhältnis von männlichen zu weiblichen Patienten (1:1,28), sowie die Verteilung der Tumor Stadien bei Diagnose (ENSAT I: 9,8%, II: 54,9%, III: 18,3%, IV: 13,4%) (vgl. 1.3.1+1.3.2). Einschränkungen gab es in dieser Gruppe hauptsächlich auf Grund der insgesamt geringen Fallzahl.

5.4.2 Datenerhebung

5.4.2.1 Untersuchungszeitpunkte

Mit einer Intervallgröße von durchschnittlich 3 Monaten ließen sich die Verläufe des FDG-Uptakes gut darstellen. Bei vielen Patienten wurden die PET/CTs jedoch z.T. deutlich seltener durchgeführt. Ursächlich hierfür war die Durchführung der Untersuchungen im Rahmen der Therapie und Nachsorge von Patienten mit NNR-Ca, da hier nur bei wenigen Patienten zu jedem der für diese Studie ausgewählten Zeitpunkte eine Indikation für eine PET/CT bestand. Dies führte letztendlich dazu, dass die Fallzahlen pro Untersuchungszeitpunkt

sehr unterschiedlich, und die individuellen Verläufe zum Teil nicht ausreichend beurteilbar waren. Die Existenz von weiteren, nicht beobachteten Anstiegen oder Abfällen des Uptakes innerhalb des Beobachtungszeitraums ist damit nicht auszuschließen.

Ein Ausgangswert des adrenalnen Uptakes vor Therapiebeginn konnte ebenfalls nur bei einem Teil der Patienten erhoben werden. Da bei den vorhandenen Ausgangswerten größere interindividuelle Unterschiede bestanden (vgl. 4.2.2.1), wäre dies allerdings von entscheidender Bedeutung für die Interpretation der Uptake-Verläufe. Desweiteren fanden die Nachsorgeuntersuchungen nicht exakt in Abständen von 3 Monaten statt. Somit beschreiben die Untersuchungszeitpunkte jeweils einen Zeitraum von +/- 1,5 Monaten.

Diese Probleme könnten allerdings nur durch ein prospektives Studiendesign mit flächendeckenden Untersuchungen und exakten Untersuchungsintervallen behoben werden.

5.4.2.2 PET/CT Untersuchungsablauf

Die Untersuchungen wurden an zwei Kliniken durchgeführt und erfolgten deshalb mit zwei unterschiedlichen PET/CT-Geräten. Jeder Patient wurde allerdings im Verlauf nur an je einer der beiden Kliniken und somit immer mit dem gleichen Gerät untersucht. Auf die individuellen Uptake-Verläufe der Patienten haben die zwei unterschiedlichen Standorte somit keine Auswirkungen. Lediglich die Vergleiche zwischen den Patienten könnten hiervon beeinflusst sein. Alle Untersuchungsabläufe orientierten sich jedoch einheitlich an den Leitlinien der EANM (24). Eine exaktere Abstimmung der Geräte und Untersuchungsabläufe beider Kliniken war auf Grund des retrospektiven Designs der Studie nicht möglich.

5.4.3 Auswertung der 18F-FDG-PET/CT

Die Auswertung des physiologischen Uptakes der Leber und des Mediastinums konnte anhand von Leitlinien der EANM (24) mit einem bereits etablierten Verfahren erfolgen. Bei der Auswertung des Uptakes der gesunden NN galt es hingegen folgendes zu berücksichtigen:

Die Nebenniere ist ein kleines Organ, das umgeben von vielen z.T. ebenfalls physiologischerweise FDG anreichernden Strukturen im Retroperitoneum liegt (vgl. 1.1). Bei der Messung des FDG-Uptakes kann es deshalb im Einzelfall schwierig sein Bereiche mit erhöhtem Uptake eindeutig der NN zuzuordnen. Dies betrifft vor allem Patienten, bei denen sich der adrenale Uptake nicht eindeutig von umliegendem Gewebe unterscheidet. Nur in 68% der Fälle sind laut Bagheri et al. gesunde NN in der PET überhaupt vom Hintergrund zu differenzieren. In allen anderen Fällen kann die Lage der NN nur in Zusammenschau mit der CT bestimmt werden. Wird die NN im Verlauf der Mitotanetherapie hypoplastisch (vgl. 1.3.4.2), ist eine Messung von ausschließlich NN-Gewebe nicht mehr sicher möglich (1). Darüber hinaus sind Normwerte des FDG-Uptakes für gesunde NN nicht einheitlich definiert (vgl. 5.2).

Eine weitere, häufig diskutierte Fehlerquelle ist die mögliche Existenz von braunem Fettgewebe. Betz et al. haben das Vorkommen von retroperitonealem braunem Fettgewebe auf molekularer Ebene bei 26 von 57 Patienten (46%) mit benignen adrenalen Tumoren nachgewiesen (70). Laut Yeung et al. tritt braunes Fettgewebe in perinephritischem Gewebe allerdings ausschließlich in Zusammenhang mit weiteren Vorkommen von braunem Fettgewebe an anderen Lokalisationen auf (71). Eine hierauf basierende Fehlinterpretation lässt sich demnach mit aus diesem Wissen resultierender Sorgfalt vermeiden. Auch Leboulleux et al. kamen zu diesem Ergebnis (59).

5.5 Ausblick

Vorübergehend ansteigende Uptakes der NN sind weder nach einseitiger Adrenalektomie, noch unter Mitotanetherapie ein obligates Phänomen. Einzelfälle sind aber definitiv nachweisbar. Weder der Einfluss der Mitotanetherapie, noch der einer einseitigen Adrenalektomie konnten abschließend ausgeschlossen werden. Hierfür bedarf es weiterer Studien mit größeren Fallzahlen vor allem in der Kontrollgruppe. Auch ein anderes Studiendesign im Sinne einer prospektiven Studie wäre notwendig.

Nach den Ergebnissen dieser Studie sind die Mitotane-Plasmaspiegel der Patienten und die prognostische Aussagekraft bezüglich des

Therapieansprechens unabhängig von einem vorübergehend erhöhten adrenalen Uptake. Des Weiteren konnten Leboulleux et al. in der Aussage bestätigt werden, dass ein maligner Prozess bei vorübergehend erhöhtem Uptake der NN sehr unwahrscheinlich ist (59). Therapientscheidungen sollten deshalb keinesfalls ausschließlich anhand eines solchen PET Befundes getroffen werden.

Der vorübergehende Anstieg des Uptakes bleibt somit weiterhin ein gutartiges Phänomen, ohne dass sich daraus eine Indikation für eine aggressive Tumortherapie ableiten ließe.

6 Zusammenfassung

In dieser Studie wurde das postoperative Verhalten der verbleibenden Nebenniere (NN) in der Flourdesoxyglukose-Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie (FDG-PET/CT) bei Patienten mit Nebennierenrindenkarzinom (NNR-Ca) untersucht. Grundlage der Untersuchung war die Beobachtung einer z.T. deutlich erhöhten adrenalnen PET-Aktivität bei den operierten Patienten.

Insgesamt wurden 291 PET/CT Datensätze von 82 postoperativen NNR-Ca Patienten der Universitätskliniken München und Würzburg ausgewertet. Schwerpunkte der Datenerhebung waren der adrenale Uptake, der Uptake der Leber und des Mediastinums. Diese wurden mit den Mitotane-Plasmaspiegeln und den klinischen Verläufen korreliert.

Unsere Überlegung, dass ein erhöhter Uptake mit einer Mitotanetherapie in Zusammenhang steht und somit mögliche prognostische Aussagen zulässt, wurde an dem untersuchten Kollektiv nicht bestätigt. Auch ein direkter Zusammenhang mit den Mitotane-Plasmaspiegeln zeigte sich nicht. Da der höchste Uptake postoperativ z.T. mit einer deutlichen zeitlichen Latenz auffiel, sehen wir auch keinen direkten Zusammenhang mit dem operativen Eingriff der unilateralen Adrenalektomie. Andererseits konnte ein Zusammenhang mit einem vermehrten adrenalnen Uptake und einer Tumormanifestation der kontralateralen NN ebenso ausgeschlossen werden.

Zusammenfassend zeigte sich in unserer Untersuchung bei 71% der Patienten ein auffälliger FDG-Uptake-Verlauf, im Sinne eines vorübergehenden Anstiegs des Uptakes der verbliebenen NN. Dieser ließ sich jedoch weder eindeutig mit der Mitotanetherapie und einem diesbezüglichen prognostischen Nutzen, noch mit der vorausgegangenen Adrenalektomie in Verbindung bringen. Prospektive Untersuchungen wären notwendig, um dieses Phänomen weiter zu untersuchen.

7 Verzeichnis der Abkürzungen und Akronyme

18F-FDG	Flour-18 markierte Flourdesoxyglukose
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
CT	Computertomographie
DHEA-S	Dehydroepiandrosteron-Sulfat
EANM	European Association of Nuclear Medicine
EDP	Etoposid, Doxorubicin, Cisplatin
ENSAT	European Network for the Study of Adrenal Tumors
MRT	Magnetresonanztomographie
NN	Nebenniere
NNR	Nebennierenrinde
NNR-Ca	Nebennierenrindenkarzinom
OP	Operation
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
SOAT1	Sterol-O-Acyltransferase 1
SUV	Standard Uptake Value
Voxel	Volumenelement

8 Literaturverzeichnis

1. Bagheri B, Maurer AH, Cone L, Doss M, Adler L. Characterization of the normal adrenal gland with 18F-FDG PET/CT. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine.* 2004;45(8):1340-3.
2. Grumbach MM, Biller BM, Braunstein GD, Campbell KK, Carney JA, Godley PA, et al. Management of the clinically inapparent adrenal mass ("incidentaloma"). *Annals of internal medicine.* 2003;138(5):424-9.
3. Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo AP, Grebe SK, Murad MH, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2014;99(6):1915-42.
4. Libe R. Adrenocortical carcinoma (ACC): diagnosis, prognosis, and treatment. *Frontiers in cell and developmental biology.* 2015;3:45.
5. Fassnacht M, Hahner S, Banfelder N, Weismann D, Allolio B. Diagnostik und Therapie des Nebennierenrinden-Karzinoms. *Dtsch Arztebl International.* 2005;102(23):1670-.
6. Kebebew E, Reiff E, Duh QY, Clark OH, McMillan A. Extent of disease at presentation and outcome for adrenocortical carcinoma: have we made progress? *World journal of surgery.* 2006;30(5):872-8.
7. Ng L, Libertino JM. Adrenocortical carcinoma: diagnosis, evaluation and treatment. *The Journal of urology.* 2003;169(1):5-11.
8. Wajchenberg BL, Albergaria Pereira MA, Medonca BB, Latronico AC, Campos Carneiro P, Alves VA, et al. Adrenocortical carcinoma: clinical and laboratory observations. *Cancer.* 2000;88(4):711-36.
9. Luton JP, Cerdas S, Billaud L, Thomas G, Guilhaume B, Bertagna X, et al. Clinical features of adrenocortical carcinoma, prognostic factors, and the effect of mitotane therapy. *The New England journal of medicine.* 1990;322(17):1195-201.
10. Wooten MD, King DK. Adrenal cortical carcinoma. Epidemiology and treatment with mitotane and a review of the literature. *Cancer.* 1993;72(11):3145-55.
11. Icard P, Goudet P, Charpenay C, Andreassian B, Carnaille B, Chapuis Y, et al. Adrenocortical carcinomas: surgical trends and results of a 253-patient series from the French Association of Endocrine Surgeons study group. *World journal of surgery.* 2001;25(7):891-7.
12. Fassnacht M, Allolio B. Clinical management of adrenocortical carcinoma. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism.* 2009;23(2):273-89.
13. Abiven G, Coste J, Groussin L, Anract P, Tissier F, Legmann P, et al. Clinical and biological features in the prognosis of adrenocortical cancer: poor outcome of cortisol-secreting tumors in a series of 202 consecutive patients.

- The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2006;91(7):2650-5.
14. Seccia TM, Fassina A, Nussdorfer GG, Pessina AC, Rossi GP. Aldosterone-producing adrenocortical carcinoma: an unusual cause of Conn's syndrome with an ominous clinical course. Endocrine-related cancer. 2005;12(1):149-59.
 15. Fassnacht M, Kroiss M, Allolio B. Update in adrenocortical carcinoma. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2013;98(12):4551-64.
 16. Else T, Kim AC, Sabolch A, Raymond VM, Kandathil A, Caoili EM, et al. Adrenocortical carcinoma. Endocrine reviews. 2014;35(2):282-326.
 17. Allolio B, Fassnacht M. Clinical review: Adrenocortical carcinoma: clinical update. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2006;91(6):2027-37.
 18. Fassnacht M, Johanssen S, Quinkler M, Bucsky P, Willenberg HS, Beuschlein F, et al. Limited prognostic value of the 2004 International Union Against Cancer staging classification for adrenocortical carcinoma: proposal for a Revised TNM Classification. Cancer. 2009;115(2):243-50.
 19. Assie G, Antoni G, Tissier F, Caillou B, Abiven G, Gicquel C, et al. Prognostic parameters of metastatic adrenocortical carcinoma. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2007;92(1):148-54.
 20. Stojadinovic A, Brennan MF, Hoos A, Omeroglu A, Leung DH, Dudas ME, et al. Adrenocortical adenoma and carcinoma: histopathological and molecular comparative analysis. Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc. 2003;16(8):742-51.
 21. Beuschlein F, Weigel J, Saeger W, Kroiss M, Wild V, Daffara F, et al. Major prognostic role of Ki67 in localized adrenocortical carcinoma after complete resection. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2015;100(3):841-9.
 22. Sturgeon C, Shen WT, Clark OH, Duh QY, Kebebew E. Risk assessment in 457 adrenal cortical carcinomas: how much does tumor size predict the likelihood of malignancy? Journal of the American College of Surgeons. 2006;202(3):423-30.
 23. Reiser M KF-P, Debus J. Radiologie: Thieme; 2006.
 24. Boellaard R, Delgado-Bolton R, Oyen WJ, Giammarile F, Tatsch K, Eschner W, et al. FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. European journal of nuclear medicine and molecular imaging. 2015;42(2):328-54.
 25. Shreve PD, Anzai Y, Wahl RL. Pitfalls in oncologic diagnosis with FDG PET imaging: physiologic and benign variants. Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc. 1999;19(1):61-77; quiz 150-1.
 26. Knechtel D. Fehlermöglichkeiten bei der Beurteilung von 18F-FDG-Positronen-Emissions-Tomographie untersuchungen in der Onkologie. ediss:86542008.
 27. Mackie GC, Shulkin BL, Ribeiro RC, Worden FP, Gauger PG, Mody RJ,

- et al. Use of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography in evaluating locally recurrent and metastatic adrenocortical carcinoma. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2006;91(7):2665-71.
28. Leboulleux S, Dromain C, Bonniaud G, Auperin A, Caillou B, Lumbroso J, et al. Diagnostic and prognostic value of 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in adrenocortical carcinoma: a prospective comparison with computed tomography. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2006;91(3):920-5.
29. Deandreis D, Leboulleux S, Caramella C, Schlumberger M, Baudin E. FDG PET in the management of patients with adrenal masses and adrenocortical carcinoma. *Hormones & cancer*. 2011;2(6):354-62.
30. Takeuchi S, Balachandran A, Habra MA, Phan AT, Bassett RL, Jr., Macapinlac HA, et al. Impact of (1)(8)F-FDG PET/CT on the management of adrenocortical carcinoma: analysis of 106 patients. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2014;41(11):2066-73.
31. Maurea S, Mainolfi C, Bazzicalupo L, Panico MR, Imparato C, Alfano B, et al. Imaging of adrenal tumors using FDG PET: comparison of benign and malignant lesions. *AJR American journal of roentgenology*. 1999;173(1):25-9.
32. Yun M, Kim W, Alnafisi N, Lacorte L, Jang S, Alavi A. 18F-FDG PET in characterizing adrenal lesions detected on CT or MRI. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2001;42(12):1795-9.
33. Cistaro A, Niccoli Asabella A, Coppolino P, Quartuccio N, Altini C, Cucinotta M, et al. Diagnostic and prognostic value of 18F-FDG PET/CT in comparison with morphological imaging in primary adrenal gland malignancies - a multicenter experience. *Hellenic journal of nuclear medicine*. 2015;18(2):97-102.
34. Saeger W, Fassnacht M, Chita R, Prager G, Nies C, Lorenz K, et al. High diagnostic accuracy of adrenal core biopsy: results of the German and Austrian adrenal network multicenter trial in 220 consecutive patients. *Human pathology*. 2003;34(2):180-6.
35. Suman P, Calcatera N, Wang CH, Moo-Young TA, Winchester DJ, Prinz RA. Preoperative adrenal biopsy does not affect overall survival in adrenocortical carcinoma. *American journal of surgery*. 2017.
36. Lughezzani G, Sun M, Perrotte P, Jeldres C, Alasker A, Isbarn H, et al. The European Network for the Study of Adrenal Tumors staging system is prognostically superior to the international union against cancer-staging system: a North American validation. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2010;46(4):713-9.
37. Miller BS, Gauger PG, Hammer GD, Giordano TJ, Doherty GM. Proposal for modification of the ENSAT staging system for adrenocortical carcinoma using tumor grade. *Langenbeck's archives of surgery*. 2010;395(7):955-61.
38. Gaujoux S, Mihai R. European Society of Endocrine Surgeons (ESES) and European Network for the Study of Adrenal Tumours (ENSAT) recommendations for the surgical management of adrenocortical carcinoma. *The British journal of surgery*. 2017;104(4):358-76.

39. Autorino R, Bove P, De Sio M, Miano R, Micali S, Cindolo L, et al. Open Versus Laparoscopic Adrenalectomy for Adrenocortical Carcinoma: A Meta-analysis of Surgical and Oncological Outcomes. *Annals of surgical oncology*. 2016;23(4):1195-202.
40. McDuffie LA, Aufforth RD. Adrenocortical carcinoma: modern management and evolving treatment strategies. *International journal of endocrine oncology*. 2016;3(2):161-74.
41. Reibetanz J, Jurowich C, Erdogan I, Nies C, Rayes N, Dralle H, et al. Impact of lymphadenectomy on the oncologic outcome of patients with adrenocortical carcinoma. *Annals of surgery*. 2012;255(2):363-9.
42. Tran TB, Postlewait LM, Maithel SK, Prescott JD, Wang TS, Glenn J, et al. Actual 10-year survivors following resection of adrenocortical carcinoma. *Journal of surgical oncology*. 2016;114(8):971-6.
43. Haak HR, Hermans J, van de Velde CJ, Lentjes EG, Goslings BM, Fleuren GJ, et al. Optimal treatment of adrenocortical carcinoma with mitotane: results in a consecutive series of 96 patients. *British journal of cancer*. 1994;69(5):947-51.
44. Baudin E, Pellegriti G, Bonnay M, Penfornis A, Laplanche A, Vassal G, et al. Impact of monitoring plasma 1,1-dichlorodiphenylchloroethane (o,p'DDD) levels on the treatment of patients with adrenocortical carcinoma. *Cancer*. 2001;92(6):1385-92.
45. Libe R, Fratticci A, Bertherat J. Adrenocortical cancer: pathophysiology and clinical management. *Endocrine-related cancer*. 2007;14(1):13-28.
46. Sbiera S, Leich E, Liebisch G, Sbiera I, Schirbel A, Wiemer L, et al. Mitotane Inhibits Sterol-O-Acyl Transferase 1 Triggering Lipid-Mediated Endoplasmic Reticulum Stress and Apoptosis in Adrenocortical Carcinoma Cells. *Endocrinology*. 2015;156(11):3895-908.
47. Terzolo M, Angeli A, Fassnacht M, Daffara F, Tauchmanova L, Conton PA, et al. Adjuvant mitotane treatment for adrenocortical carcinoma. *The New England journal of medicine*. 2007;356(23):2372-80.
48. Berruti A, Grisanti S, Pulzer A, Claps M, Daffara F, Loli P, et al. Long-term Outcomes of Adjuvant Mitotane Therapy in Patients with Radically Resected Adrenocortical Carcinoma. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2017.
49. Berruti A, Fassnacht M, Baudin E, Hammer G, Haak H, Leboulleux S, et al. Adjuvant therapy in patients with adrenocortical carcinoma: a position of an international panel. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(23):e401-2; author reply e3.
50. Hermsen IG, Fassnacht M, Terzolo M, Houterman S, den Hartigh J, Leboulleux S, et al. Plasma concentrations of o,p'DDD, o,p'DDA, and o,p'DDE as predictors of tumor response to mitotane in adrenocortical carcinoma: results of a retrospective ENS@T multicenter study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2011;96(6):1844-51.
51. HRAPharma L. Lysodren : EPAR - Product Information: European Medicines Agency; 2016 [updated 24/05/2016]. Available from:

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?
curl=pages/medicines/human/medicines/000521/human_med_000895.jsp&mid
=WC0b01ac058001d124.](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000521/human_med_000895.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)

52. Lancer JB, van Seters AP, Moolenaar AJ, Haak HR, Bollen EL. Neuropsychologic and neurologic side effects of mitotane and reversibility of symptoms. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1992;10(9):1504.
53. Fassnacht M, Hahner S, Polat B, Koschker AC, Kenn W, Flentje M, et al. Efficacy of adjuvant radiotherapy of the tumor bed on local recurrence of adrenocortical carcinoma. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2006;91(11):4501-4.
54. Sabolch A, Feng M, Griffith K, Hammer G, Doherty G, Ben-Josef E. Adjuvant and definitive radiotherapy for adrenocortical carcinoma. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2011;80(5):1477-84.
55. Habra MA, Ejaz S, Feng L, Das P, Deniz F, Grubbs EG, et al. A retrospective cohort analysis of the efficacy of adjuvant radiotherapy after primary surgical resection in patients with adrenocortical carcinoma. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2013;98(1):192-7.
56. Fassnacht M, Terzolo M, Allolio B, Baudin E, Haak H, Berruti A, et al. Combination chemotherapy in advanced adrenocortical carcinoma. *The New England journal of medicine*. 2012;366(23):2189-97.
57. Bilimoria KY, Shen WT, Elaraj D, Bentrem DJ, Winchester DJ, Kebebew E, et al. Adrenocortical carcinoma in the United States: treatment utilization and prognostic factors. *Cancer*. 2008;113(11):3130-6.
58. Mpanaka I, Lyra VD, Kaltsas G, Chatzioannou SN. High (18)F-FDG uptake by the remaining adrenal gland four months after surgery and initiation of mitotane treatment in two patients with adrenocortical carcinoma. *Hellenic journal of nuclear medicine*. 2011;14(2):168-72.
59. Leboulleux S, Deandreis D, Escourrou C, Al Ghuzlan A, Bidault F, Auperin A, et al. Fluorodesoxyglucose uptake in the remaining adrenal glands during the follow-up of patients with adrenocortical carcinoma: do not consider it as malignancy. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2011;164(1):89-94.
60. Schicha H SO. *Nuklearmedizin : Basiswissen und klinische Anwendung*: Schattauer Verlag; 2013.
61. Wang Y, Chiu E, Rosenberg J, Gambhir SS. Standardized uptake value atlas: characterization of physiological 2-deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose uptake in normal tissues. *Molecular imaging and biology : MIB : the official publication of the Academy of Molecular Imaging*. 2007;9(2):83-90.
62. Nowak M, Kasprzak A, Lesniewska B, Malendowicz LK. Studies on the compensatory growth of the adrenal cortex of the male hamster after unilateral adrenalectomy. *Experimental and clinical endocrinology*. 1989;94(3):269-74.
63. Engeland WC, Ennen WB, Elayaperumal A, Durand DA, Levay-Young BK. Zone-specific cell proliferation during compensatory adrenal growth in rats. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism*.

2005;288(2):E298-306.

64. Beuschlein F, Mutch C, Bavers DL, Ulrich-Lai YM, Engeland WC, Keegan C, et al. Steroidogenic factor-1 is essential for compensatory adrenal growth following unilateral adrenalectomy. *Endocrinology*. 2002;143(8):3122-35.
65. Tessonniere L, Ansquer C, Bournaud C, Sebag F, Mirallie E, Lifante JC, et al. (18)F-FDG uptake at initial staging of the adrenocortical cancers: a diagnostic tool but not of prognostic value. *World journal of surgery*. 2013;37(1):107-12.
66. Kranke P, Schuster F, Muellenbach R. Grundlagen und Prinzipien klinischer Studien: Wie viele Patienten sollen (müssen) untersucht werden. *Kardiotechnik*. 2008;4:114-7.
67. Gust L, Taieb D, Beliard A, Barlier A, Morange I, de Micco C, et al. Preoperative 18F-FDG uptake is strongly correlated with malignancy, Weiss score, and molecular markers of aggressiveness in adrenal cortical tumors. *World journal of surgery*. 2012;36(6):1406-10.
68. Ardito A, Massaglia C, Pelosi E, Zaggia B, Basile V, Brambilla R, et al. 18F-FDG PET/CT in the post-operative monitoring of patients with adrenocortical carcinoma. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2015;173(6):749-56.
69. Becherer A, Vierhapper H, Potzi C, Karanikas G, Kurtaran A, Schmaljohann J, et al. FDG-PET in adrenocortical carcinoma. *Cancer biotherapy & radiopharmaceuticals*. 2001;16(4):289-95.
70. Betz MJ, Slawik M, Lidell ME, Osswald A, Heglind M, Nilsson D, et al. Presence of brown adipocytes in retroperitoneal fat from patients with benign adrenal tumors: relationship with outdoor temperature. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2013;98(10):4097-104.
71. Yeung HW, Grewal RK, Gonan M, Schoder H, Larson SM. Patterns of (18)F-FDG uptake in adipose tissue and muscle: a potential source of false-positives for PET. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2003;44(11):1789-96.

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: ENSAT Empfehlungen zur laborchemischen und bildgebenden Primärdiagnostik des NNR-Ca (5).....	5
Tabelle 2: Stadieneinteilung nach dem ENSAT-Klassifikationssystem (18).....	9
Tabelle 3a+b: Durchschnittlicher SUVmean der Leber zum jeweiligen Zeitpunkt (N = Anzahl PET/CTs; SD = Standardabweichung).....	70
Tabelle 4a+b: Durchschnittlicher SUVmean des Mediastinums zum jeweiligen Zeitpunkt (N = Anzahl PET/CTs; SD = Standardabweichung).....	71
Tabelle 5a+b+c: Durchschnittlicher adrenaler Uptake (SUV NN/Mediastinum) zum jeweiligen Zeitpunkt (N = Anzahl PET/CTs; SD = Standardabweichung)....	72
Tabelle 6a+b+c: Häufigkeit max. Adrenaler Uptake (SUV NN/Mediastinum) pro Zeitpunkt (N PET/CT = Anzahl PET/CTs; N max SUV = Anzahl Patienten die zum jeweiligen Zeitpunkt ihren individuell höchsten Uptake hatten).....	73
Tabelle 7: Durchschnittliche Mitotanespiegel [mg/l] zum jeweiligen Zeitpunkt (N = Anzahl PET/CTs; SD = Standardabweichung).....	73

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Einteilung der Untersuchungszeitpunkte im Verhältnis zu OP und Mitotanetherapie für die Mitotanegruppe.....	15
Abbildung 2: Einteilung der Untersuchungszeitpunkte im Verhältnis zu OP und Mitotanetherapie für die Kontrollgruppe und die adjustierte Mitotanegruppe (OP)	16
Abbildung 3: Beispilmessung einer erhöhten FDG-Anreicherung der rechten NN im PET (links) plus CT Korrelat (rechts).....	18
Abbildung 4: Beispilmessung eines SUVmean der Leber im PET (links) plus CT-Korrelat (rechts).....	19
Abbildung 5: Beispilmessung eines SUVmean des Mediastinums im PET (links) plus CT-Korrelat (rechts).....	20
Abbildung 6: Verlauf der Mittelwerte des SUVmean der Leber in Mitotane- und Kontrollgruppe in den ersten 18 Monaten nach OP.....	21
Abbildung 7: Median der Mitotane-Plasmaspiegel [mg/l] gegenüber Median des Uptakes der Leber zum jeweiligen Zeitpunkt.....	22
Abbildung 8: Korellation des individuellen Uptakes der Leber mit dem Mitotane-Plasmaspiegel zum jeweiligen Zeitpunkt.....	23
Abbildung 9: Verlauf der Mittelwerte des SUVmean des Mediastinums in Mitotane- und Kontrollgruppe in den ersten 18 Monaten nach OP.....	23
Abbildung 10: Median der Mitotane-Plasmaspiegel [mg/l] gegenüber Median des Uptakes des Mediastinums zum jeweiligen Zeitpunkt.....	24
Abbildung 11: Korellation des individuellen Uptakes des Mediastinums mit dem Mitotane-Plasmaspiegel zum jeweiligen Zeitpunkt.....	25
Abbildung 12: Anzahl der PET/CTs in der Kontrollgruppe pro Untersuchungszeitpunkt.....	26
Abbildung 13: Mittelwerte des Uptakes (SUV NN/Mediastinum) aller Patienten der Kontrollgruppe im Verlauf.....	26
Abbildung 14: Uptake von 7 Patienten der Kontrollgruppe im Verlauf.....	27
Abbildung 15: Anteil der Patienten mit individuell höchstem Uptake zum jeweiligen Zeitpunkt (N max SUV) an der Gesamtzahl, der zu diesem Zeitpunkt durchgeführten PET/CTs (N PET/CT) in der Kontrollgruppe.....	28
Abbildung 16: Anzahl der PET/CTs pro Untersuchungszeitpunkt in der Mitotanegruppe.....	29
Abbildung 17: Mittelwerte des Uptakes (SUV NN/Mediastinum) aller Patienten unter Mitotanetherapie im Verlauf.....	30
Abbildung 18: Beispielverläufe von 7 Patienten mit Anstieg des Uptakes >0,5 nach 3 Monaten unter Mitotanetherapie (Gruppe 1a).....	31
Abbildung 19: Beispielverläufe von 7 Patienten mit Anstieg des Uptakes >0,5,	

nach 6 Monaten unter Mitotanetherapie (Gruppe 1b).....	31
Abbildung 20: Beispielverläufe von 7 Patienten ohne Anstieg des Uptakes (<0,5) unter Mitotanetherapie (Gruppe 2).....	32
Abbildung 21: Beispielverläufe mit Anstieg des Uptakes >0,5 zu mehr als einem Zeitpunkt und/oder früher als 3 oder später als 6 Monate nach Therapiebeginn unter Mitotanetherapie (Gruppe 3).....	32
Abbildung 22: Anteil der Patienten unter Mitotanetherapie mit individuell höchstem Uptake zum jeweiligen Zeitpunkt (N max SUV) an der Gesamtzahl, der zu diesem Zeitpunkt durchgeführten PET/CTs (N PET/CT).....	33
Abbildung 23: Median der Mitotane-Plasmaspiegel [mg/l] gegenüber Median des Uptakes (SUV NN/Mediastinum) zum jeweiligen Zeitpunkt.....	34
Abbildung 24: Korellation des individuellen Uptakes (SUV NN/Mediastinum) mit dem Mitotane-Plasmaspiegel zum jeweiligen Zeitpunkt.....	35
Abbildung 25: Beispiel einer FDG-Anreicherung der rechten NN im PET (oben) bei morphologisch unauffälliger schlanker NN im CT (unten).....	36
Abbildung 26: Vergleich des Verlaufs von Mittelwerten des Uptakes (SUV NN/Mediastinum) bei Betrachtung des zeitlichen Abstands der Messung zur OP (grün) bzw. zum Beginn der Mitotanetherapie (rot).....	37
Abbildung 27: Vergleich des Anteils der Patienten mit individuell höchstem Uptake zum jeweiligen Zeitpunkt (N max SUV) an der Gesamtzahl, der zu diesem Zeitpunkt durchgeführten PET/CTs (N PET/CT) der Mitotanegruppen OP/Mitotanebeginn.....	38
Abbildung 28: Vergleich der Mitotanegruppe (grün) mit Kontrollgruppe (blau) in Bezug auf Mittelwerte des Uptakes (SUV NN/Mediastinum) aller Patienten im Verlauf.....	39
Abbildung 29: Vergleich des Anteils der Patienten mit individuell höchstem Uptake zum jeweiligen Zeitpunkt (N max SUV) an der Gesamtzahl, der zu diesem Zeitpunkt durchgeführten PET/CTs (N PET/CT) von Mitotane- und Kontrollgruppe.....	40
Abbildung 30: OS von Patienten unter Mitotanetherapie mit hohem Uptake (höchster SUV-Quotient >2,58; n=30; grün) gegenüber Patienten mit niedrigem Uptake (höchster SUV-Quotient <2,58; n=30; blau) (p=0.245).....	41
Abbildung 31: PFS von Patienten unter Mitotanetherapie mit hohem Uptake (Höchster SUV-Quotient >2,42; n=11; grün) gegenüber Patienten mit niedrigem Uptake (Höchster SUV-Quotient <2,42; n=12; blau) (p=0.097).....	42
Abbildung 32: RFS von Patienten unter Mitotanetherapie mit hohem Uptake (Höchster SUV >2,82; n=18; grün) gegenüber Patienten mit niedrigem Uptake (Höchster SUV <2,82; n=19; blau) (p=0.059).....	43
Abbildung 33: OS von Patienten unter Mitotanetherapie mit Uptake Anstieg nach 3 und 6 Monaten (n=26; blau) gegenüber Patienten mit diversem Anstiegsmuster (n=15; grün), gegenüber Patienten ohne Anstiege im Uptakeverlauf (n=13; rot).....	44
Abbildung 34: PFS von Patienten unter Mitotanetherapie mit Uptake Anstieg nach 3 und 6 Monaten (n=10; blau) gegenüber Patienten mit diversem	

Anstiegsmuster (n=6; grün), gegenüber Patienten ohne Anstiege im Uptakeverlauf (n=5; rot).....	45
Abbildung 35: RFS von Patienten unter Mitotanetherapie mit Uptake Anstieg nach 3 und 6 Monaten (n=16; blau) gegenüber Patienten mit diversem Anstiegsmuster (n=9; grün), gegenüber Patienten ohne Anstiege im Uptakeverlauf (n=8; rot).....	46

9 Anhang

Mitotanegruppe (OP)								
Monate nach OP	vor OP	1	3	6	9	12	15	18
N	9	3	29	43	38	32	24	12
Mittelwert	2,68	2,66	3,02	2,92	3,11	2,96	3,19	3,01
SD	0,72	0,28	0,52	0,55	0,55	0,78	0,79	0,59
Median	2,44	2,53	2,92	2,97	3,17	2,95	3,22	2,96
Minimum	2,10	2,48	2,18	1,42	2,00	1,08	1,58	1,72
Maximum	4,44	2,98	3,88	4,30	4,24	4,94	5,70	3,84

Kontrollgruppe								
Monate nach OP	vor OP	1	3	6	9	12	15	18
N	2	1	4	8	8	6	1	3
Mittelwert	2,16	1,64	2,12	2,28	2,51	2,67	2,72	2,34
SD	0,09	,	0,37	0,35	0,33	0,47	,	0,41
Median	2,16	1,64	2,17	2,28	2,60	2,56	2,72	2,15
Minimum	2,09	1,64	1,67	1,71	2,01	2,22	2,72	2,07
Maximum	2,22	1,64	2,48	2,90	3,06	3,31	2,72	2,81

Tabelle 3a+b: Durchschnittlicher SUVmean der Leber zum jeweiligen Zeitpunkt
(N = Anzahl PET/CTs; SD = Standardabweichung)

Mitotanegruppe (OP)								
Monate nach OP	vor OP	1	3	6	9	12	15	18
N	9	3	29	43	38	32	24	12
Mittelwert	1,90	1,85	1,96	1,72	1,83	1,84	2,02	1,76
SD	0,53	0,09	0,42	0,43	0,38	0,44	0,55	0,25
Median	1,80	1,82	1,86	1,72	1,82	1,81	2,01	1,74
Minimum	1,43	1,78	1,37	0,42	1,06	1,17	0,98	1,19
Maximum	3,11	1,96	2,91	2,88	2,59	2,91	3,11	2,14

Kontrollgruppe								
Monate nach OP	vor OP	1	3	6	9	12	15	18
N	2	1	4	8	8	6	1	3
Mittelwert	1,57	0,96	1,52	1,56	1,88	1,82	1,54	1,49
SD	0,26	,	0,38	0,32	0,33	0,40	,	0,42
Median	1,57	0,96	1,57	1,49	1,78	1,85	1,54	1,62
Minimum	1,38	0,96	1,02	1,23	1,43	1,38	1,54	1,02
Maximum	1,75	0,96	1,93	2,11	2,39	2,49	1,54	1,84

Tabelle 4a+b: Durchschnittlicher SUVmean des Mediastinums zum jeweiligen Zeitpunkt (N = Anzahl PET/CTs; SD = Standardabweichung)

Mitotanegruppe								
Monate Mitotane	vor Mitotane	1	3	6	9	12	15	18
N	30	23	60	54	40	32	14	5
Mittelwert	1,43	2,05	2,30	2,00	1,85	1,65	1,44	1,08
SD	0,56	1,44	1,22	0,81	1,11	0,68	0,65	0,44
Median	1,34	1,43	2,00	1,79	1,63	1,43	1,40	0,88
Minimum	,56	,75	,65	,90	,61	,79	,42	,59
Maximum	3,60	6,04	7,23	4,56	6,98	3,66	2,71	1,56

Mitotanegruppe (OP)								
Monate nach OP	vor OP/ Mitotane	1	3	6	9	12	15	18
N	9	3	29	43	38	32	24	12
Mittelwert	1,26	1,91	2,14	2,39	1,86	1,82	1,51	1,75
SD	0,37	0,97	1,21	1,38	1,00	0,85	0,55	0,80
Median	1,36	1,65	1,78	2,00	1,62	1,59	1,46	1,72
Minimum	,56	1,10	,65	1,02	,72	,61	,4	,84
Maximum	1,68	2,99	6,04	7,23	6,25	4,02	2,8	3,59

Kontrollgruppe								
Monate nach OP	vor OP	1	3	6	9	12	15	18
N	2	1	4	8	8	6	1	3
Mittelwert	1,72	2,18	1,61	2,03	1,50	1,78	2,32	2,41
SD	0,99	,	0,33	0,71	0,43	0,65	,	0,69
Median	1,72	2,18	1,59	1,71	1,33	1,49	2,32	2,71
Minimum	1,02	2,18	1,24	1,40	1,13	1,27	2,3	1,62
Maximum	2,42	2,18	2,01	3,21	2,28	2,85	2,3	2,91

Tabelle 5a+b+c: Durchschnittlicher adrenaler Uptake (SUV NN/Mediastinum) zum jeweiligen Zeitpunkt (N = Anzahl PET/CTs; SD = Standardabweichung)

Mitotanegruppe								
Monate Mitotane	vor Mitotane	1	3	6	9	12	15	18
N PET/CT	30	21	53	54	40	32	14	5
N max SUV	2	4	24	18	6	4	2	0

Mitotanegruppe (OP)								
Monate nach OP	vor OP/ Mitotane	1	3	6	9	12	15	18
N PET/CT	9	3	25	41	34	33	23	12
N max SUV	0	1	10	18	7	7	1	3

Kontrollgruppe								
Monate nach OP	vor OP	1	3	6	9	12	15	18
N PET/CT	2	1	4	8	8	6	1	3
N max SUV	1	0	1	2	0	2	1	0

Tabelle 6a+b+c: Häufigkeit max. Adrenaler Uptake (SUV NN/Mediastinum) pro Zeitpunkt (N PET/CT = Anzahl PET/CTs; N max SUV = Anzahl Patienten die zum jeweiligen Zeitpunkt ihren individuell höchsten Uptake hatten)

Mitotanegruppe							
Monate Mitotane	1	3	6	9	12	15	18
N	21	59	52	35	27	10	4
Mittelwert	10,92	13,67	13,71	12,49	14,91	12,13	13,45
SD	6,44	7,04	6,68	6,63	7,32	8,08	5,15
Median	11,50	13,00	13,50	11,90	13,40	11,35	15,70
Maximum	24,30	42,20	39,10	27,00	29,30	22,20	16,60
Minimum	1,20	0,00	1,70	0,00	1,10	1,50	5,80

Tabelle 7: Durchschnittliche Mitotanespiegel [mg/l] zum jeweiligen Zeitpunkt (N = Anzahl PET/CTs; SD = Standardabweichung)

10 Danksagung

In erster Linie danke ich Herrn Prof. Dr. Felix Beuschlein für die Überlassung des Themas und die exzellente Betreuung als mein Doktorvater. Bei allen organisatorischen und inhaltlichen Fragen nahm er sich Zeit und hatte stets hilfreiche und konkrete Anregungen für mich; sogar während und nachdem er eine neue Stelle in Zürich angetreten hatte.

Für die unmittelbare Betreuung dieser Arbeit danke ich Frau Dr. Natalie Rogowski-Lehmann, die zu jeder Zeit über den Stand meiner Arbeit auf dem Laufenden war und deren Umsetzung stets gut gelaunt und motivierend vorangetrieben hat.

Bei Herrn PD Dr. Thomas Pfluger bedanke ich mich für die stets offene Tür zur Unterstützung als Experte in allen nuklearmedizinischen und radiologischen Fragen.

Ein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Martin Fassnacht und Frau Dr. Christina Blümel, sowie allen Kollegen des Universitätsklinikums Würzburg, die mich während meines dortigen Aufenthalts bei allen praktischen und theoretischen Fragen unterstützt haben und mir durch ihre herzliche Art und die Bereitstellung optimaler Arbeitsbedingungen enorm geholfen haben.

Ebenfalls danken möchte ich Frau Miriam Rottmann für ihre geduldige Hilfestellung bei der statistischen Auswertung meiner Ergebnisse.

Zu guter Letzt danke ich meiner Familie. Meinen Eltern Birgit und Larry Loewe, die mir meinen Werdegang bis hin zu der Erstellung dieser Dissertation ermöglicht haben. Meiner Frau Lena Loewe, für Zuspruch und Geduld während des gesamten Entstehungsprozesses dieser Arbeit. Außerdem Klaus-Peter Hütt für die Mithilfe bei deren Korrektur.

11 Eidestattliche Versicherung

Loewe, Ruben

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

Rückschlüsse auf Therapieansprechen und Krankheitsprognose von Patienten mit Nebennierenrindenkarzinom unter adjuvanter Mitotanetherapie, anhand des Signalverhaltens der verbleibenden Nebenniere in der FDG-PET/CT

selbstständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Farchant, 14.02.2021

Ruben Loewe

Ort, Datum

Unterschrift Doktorand