

Diagnostik und Therapie des Nebennierenrinden-Karzinoms

Martin Fassnacht, Stefanie Hahner, Nicola Banfelder, Dirk Weismann, Bruno Allolio

Zusammenfassung

Das Nebennierenrinden-Karzinom ist ein seltener maligner Tumor mit ungünstiger Prognose. Die Patienten präsentieren sich mit den Zeichen des Steroidhormonexzesses (zum Beispiel Cushing-Syndrom) oder der abdominalen Raumforderung. Wichtigster Marker für Malignität ist die Tumorgroße (meist > 8 cm). Die chirurgische Resektion ist die Therapie der Wahl in den Stadien I bis III. Trotz scheinbar vollständiger Resektion kommt es meist im Verlauf zum Lokalrezidiv oder zu Fernmetastasen. Bei Risikopatienten sollte daher eine adjuvante Therapie (Mitotane/Tumorbettbestrahlung) erwogen werden. Rezidive werden, soweit möglich, operativ entfernt. Bei metastasierter Erkrankung bleibt Mitotane Ersttherapie, wobei Messungen der Serumkonzentration (Zielkonzentration 14 bis 20 mg/L) zu fordern sind. Bei Progression wird frühzeitig eine zusätzliche zytostatische Chemotherapie erwogen. Um mehr über die Erkrankung zu lernen und um die Betreuung und die Thera-

pieoptionen der Patienten zu verbessern, können jetzt Patienten in das Deutsche Nebennieren-Karzinom-Register aufgenommen werden. Die Behandlung kann dabei erstmals im Rahmen prospektiver kontrollierter Studien (zum Beispiel FIRM-ACT-Studie) erfolgen.

Schlüsselwörter: Nebennierentumor, Nebennierenrinden-Karzinom, Krebsdiagnostik, Krebstherapie, Krebsregister, Therapiestudie, Mitotane

Summary

Diagnosis and Therapy of Adrenocortical Carcinoma

Adrenocortical carcinoma (ACC) is a rare neoplasm with poor prognosis. Patients present with signs of steroid hormone excess (e.g. Cushing's syndrome) or an abdominal mass. Tumour size at presentation (usually > 8 cm) is the single most important indicator of malignancy. Surgical resection is the treatment of

choice in stage I-III ACC. Despite tumour resection for cure most patients eventually develop local recurrence or distant metastases. Thus, adjuvant treatment options should be considered in high risk patients (e.g. mitotane/radiation therapy). In tumour recurrence the option of complete surgical removal should be evaluated. In metastatic disease mitotane remains the first line therapy. Drug monitoring is needed for effective treatment aiming at mitotane concentrations between 14–20 mg/l. In progressive disease cytotoxic chemotherapy should be added early. To increase our knowledge of this rare disease and to improve management and therapeutic options, patients can now be enrolled in the German Adrenal Cancer Registry. For the first time patients with ACC can participate in prospective controlled clinical trials (e.g. FIRM-ACT trial).

Key words: adrenal tumour, adrenocortical carcinoma, cancer diagnosis, cancer treatment, cancer registry, therapeutical study, mitotane

Das Nebennierenrinden- (NNR-) Karzinom ist ein seltener maligner Tumor mit ungünstiger Prognose. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung fehlen randomisierte Studien und die höchsten Evidenzklassen der evidenzbasierten Medizin werden nicht erfüllt. Um dies zu ändern, wurden in den letzten Jahren wichtige nationale und internationale Initiativen (zum Beispiel FIRM-ACT) gestartet.

Die jährliche Inzidenz des NNR-Karzinoms liegt bei ein bis zwei Fällen pro einer Million Einwohner. Etwa 0,2 Prozent aller Krebstodesfälle werden durch das NNR-Karzinom verursacht (11). Die Altersverteilung ist bimodal mit einem ersten Gipfel im Kindesalter und einem zweiten Gipfel in der fünften und sechsten Lebensdekade (10). Die Erkrankung kann generell in jedem Lebensalter auftreten (*Grafik 1a*). Frauen sind etwas häufiger betroffen als Männer (Verhältnis etwa 1,5 : 1) (15). Die Pathogenese ist trotz einiger neuer Erkenntnisse in den letzten Jahren immer noch weitgehend unklar (9).

Klinische Symptome

Die Klinik ist abhängig von der tumorbedingten Hormonproduktion und der Wachstumsgeschwindigkeit des Tumors. Ungefähr 60 Prozent der Patienten suchen den Arzt wegen der Zeichen eines Hormonüberschusses auf. Die häufigste Form der endokrinen Aktivität ist das Cushing-Syndrom, gefolgt von einer Hyperandrogenämie, die bei Frauen zu Hirsutismus und Virilisierung führt (*Grafik 2*). Östrogenproduzierende Nebennierentumoren, die bei Männern oft eine Gynäkomastie bedingen, sind sehr selten, aber fast immer maligne. Bei endokrin inaktiven Tumoren führen in der Regel die Symptome der lokalen Raumforderung (Druckgefühl, Oberbauchschmerz, et cetera) den Patienten zum Arzt. Bei subtiler endokriner Diagnostik zeigt sich allerdings bei vielen hormonell inaktiv erscheinenden Fällen eine sub-

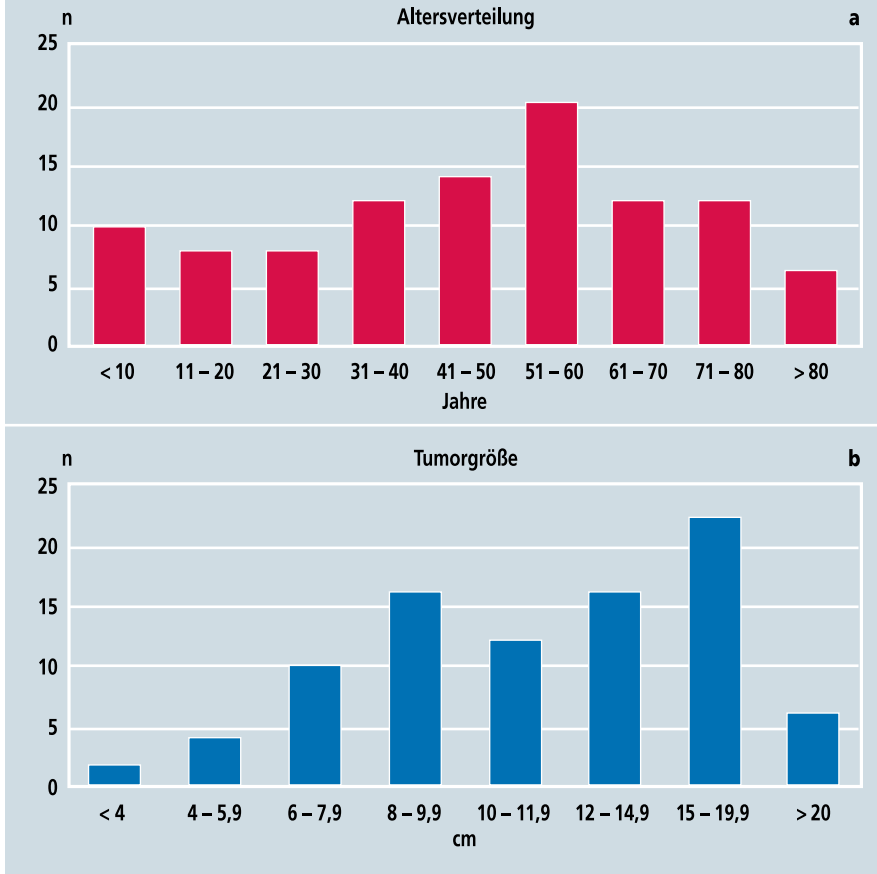
klinische autonome Hormonsekretion. Durch die zunehmend häufiger eingesetzte abdominale Bildgebung fallen viele Nebennierentumoren zufällig auf („Inzidentalome“). Hiervon ist nur ein kleiner Prozentsatz maligne. Die meisten NNR-Karzinome sind bei Diagnosestellung bereits mehr als 8 cm groß (*Grafik 1b*). Bei circa 30 Prozent der Patienten sind schon bei Erstdiagnose Metastasen nachweisbar, bei den meisten der übrigen Patienten kommt es im Krankheitsverlauf auch nach scheinbar vollständiger Tumorresektion zur Metastasierung. Diese betrifft neben lokalen Lymphknoten in erster Linie die Lunge, die Leber und seltener den Knochen.

Diagnostik und Staging

Zur Beurteilung der Dignität eines Nebennierentumors eignet sich primär die Bildgebung (*Abbildung 1*). Der wichtigste Marker für Malignität ist die Tumorgroße. Tumoren von mehr als 6 cm Durchmesser werden bis zum Beweis

Schwerpunkt Endokrinologie und Diabetologie (Direktor: Prof. Dr. med. Georg Ertl), Medizinische Universitätsklinik Würzburg

Grafik 1



Altersverteilung (a) und Tumorgröße (b) bei Patienten mit Nebennierenkarzinom (Zwischenauswertung des Deutschen Nebennieren-Karzinom-Registers, n = 102).

des Gegenteils als maligne angesehen. Zusätzlich wurden in den letzten Jahren für die Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT) Malignitätskriterien definiert, die teilweise spezielle Verfahren erfordern (zum Beispiel Untersuchung der Auswaschphase des Kontrastmittels im CT nach 15 min, Chemical-shift-MRT) (5).

Auch wenn die Operationsindikation bereits aufgrund des Malignomverdachts gestellt ist, muss in jedem Fall präoperativ eine Hormondiagnostik erfolgen. Diese dient der Optimierung des perioperativen Managements (beispielsweise perioperative Hormonsubstitution) und der Erfassung geeigneter Tumormarker, die für die Nachbetreuung sehr wichtig sind. Das in *Tabelle 1* beschriebene Basisprogramm sollte daher prinzipiell durchgeführt werden. Bei Tumoren ohne Nachweis einer Steroidhormonsekretion muss präoperativ laborchemisch ein Phäochromozy-

tom ausgeschlossen werden, weil dies in der Bildgebung wie ein NNR-Karzinom imponieren kann und einer besonderen OP-Vorbereitung bedarf.

Die histologische Diagnostik von NNR-Tumoren sollte von einem erfahrenen Nebennierenpathologen vorgenommen werden. So wurde bei mehreren der eigenen Patienten innerhalb eines Jahres durch den Referenzpathologen (Prof. W. Saeger, Marienkrankenhaus Hamburg) die auswärts gestellte Diagnose NNR-Karzinom revidiert – mit erheblichen Konsequenzen für die Therapie. Umgekehrt zeigte sich in einer aktuellen Multicenterstudie, dass in sechs von 22 Fällen die endgültige Diagnose NNR-Karzinom erst durch den Referenzpathologen gestellt wurde (12).

Zum Staging wird bei allen Patienten mit NNR-Karzinom ein Thorax- und Abdomen-CT angefertigt. Ergänzend können abhängig von der Klinik eine Knochenszintigraphie oder FDG-PET

(¹⁸F-Fluor-Deoxyglucose-Positronen-emissionstomographie) hilfreich sein (*Tabelle 1*). Die Stadieneinteilung erfolgt nach der MacFarlane-Sullivan-Klassifikation (13) (*Tabelle 2*).

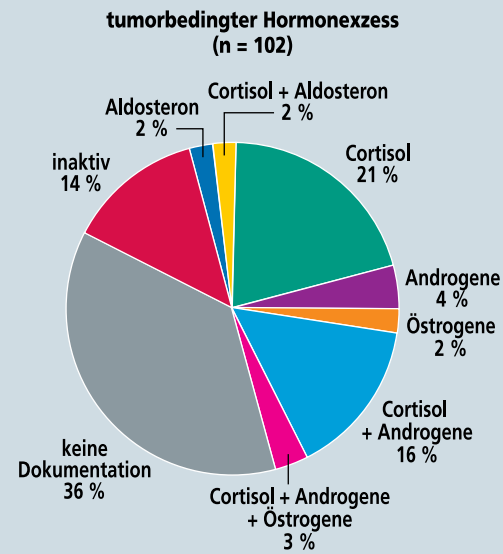
Therapie

Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung gibt es nur wenige prospektive Untersuchungen zur Therapie des NNR-Karzinoms. Bisher wurde keine einzige Phase-3-Studie publiziert. Hier besteht Handlungsbedarf.

Die vollständige chirurgische Resektion des Tumors ist die Primärtherapie der Wahl in den Stadien I bis III, weil nur so die Chance auf eine definitive Heilung gewahrt bleibt (*Grafik 3*). Ob nach erfolgreicher Operation eine adjuvante Therapie (Mitotane und/oder Tumorbettbestrahlung) sinnvoll ist, bleibt umstritten. Bei Patienten mit Hochrisikoprofil (zum Beispiel Tumor > 12 cm, hohe Mitoserate) ist die zusätzliche adjuvante Gabe von Streptozotocin zu erwägen (8). Die Autoren raten wegen der hohen Rezidivrate in der Regel zu einem aktiven therapeutischen Vorgehen mit adjuvanter Behandlung.

Mitotane (o,p'-DDD) ist die einzig verfügbare spezifisch adrenotoxische Substanz. Sie wird seit mehr als 30 Jahren in der Behandlung von Patienten mit NNR-Karzinom eingesetzt (10, 15). Allerdings ist Mitotane erst seit 2004 europaweit zugelassen. Mitotane hemmt verschiedene Steroidbiosyntheseenzyme und führt zur oxidativen Schädigung der Nebennierenzellen, die schließlich eine Zellnekrose zur Folge haben kann. Die Startdosis liegt bei 2 bis 4 g/d, die Maximaldosis bei 12 g/d. Die 500-mg-Tabletten werden über den Tag verteilt zusammen mit den Mahlzeiten eingenommen. Mitotane ist lipophil und hat eine sehr lange Halbwertszeit. Die Therapie wird prinzipiell durch Messung der Blutspiegel überwacht. Angestrebt werden Konzentrationen zwischen 14 und 20 mg/L. Konzentrationen unter 10 mg/L sind kaum wirksam, Konzentrationen über 20 mg/L mit deutlichen Nebenwirkungen assoziiert (2, 6). Wegen der vielfältigen und spezifischen Nebenwirkungen sollte die Therapie immer von einem in dieser Be-

Grafik 2



Wenn Fälle ohne dokumentierte Hormondiagnostik nicht berücksichtigt werden, zeigt sich, dass nur 22 Prozent der NNR-Karzinome keine Hormone produzieren, wohingegen in 61 Prozent der Fälle eine autonome Cortisolsekretion nachweisbar ist.

Ergebnisse der Hormondiagnostik bei Patienten mit Nebennierenrinden-Karzinom

handlung erfahrenen Arzt mitbetret werden. Die bedeutsamsten Nebenwirkungen sind Übelkeit, Diarrhöe, Müdigkeit und Ataxie. Zur Behandlung der Übelkeit werden frühzeitig potente Antiemetika eingesetzt. Beim Auftreten neurologischer Nebenwirkungen wird die Therapie unterbrochen und nach dem Abklingen der Beschwerden mit reduzierter Dosis fortgesetzt. Während der Mitotane-Therapie kommt es regelmäßig zu einem Anstieg der hepatischen Parameter, der bis zu einem gewissen Umfang toleriert werden kann (γ -GT < 6fache Normobergrenze, GOT, GPT und Bilirubin < 2,5fache Normobergrenze). Außerdem treten hormonelle Veränderungen auf: Die adrenotoxische Wirkung von Mitotane betrifft auch die gesunde NNR und führt zur NNR-Insuffizienz, eine frühzeitige Glucocorticoidsstitution ist daher erforderlich. Da Mitotane den Cortisolmetabolismus steigert, ist eine höhere Hydrocortisonsubstitutionsdosis (35 bis 50 mg/d) indiziert. Unter anderem durch den therapiebedingten Anstieg verschiedener Hormonbindungsglobuline

kommt es zur Störung weiterer Hormonsysteme. Regelmäßige Kontrollen der Schilddrüsen- und Gonadenfunktion sind deshalb notwendig.

Als Ergänzung oder Alternative zur adjuvanten Mitotanetherapie bietet sich die Tumorbettbestrahlung an, auch wenn hierzu die Datenlage noch sehr begrenzt ist. Nach eigener Erfahrung der Autoren lässt sich damit das Risiko des sonst häufigen Lokalrezidivs reduzieren, allerdings muss ein erfahrener Strahlentherapeut die Therapie mit modernster Methodik vornehmen.

Kommt es zu einer Metastasierung oder zu einem Lokalrezidiv, sollte jeweils eine erneute Operation erwogen werden, weil diese im Falle einer kompletten Resektion zu längerem Überleben führt (3).

Bei multipel metastasierter Erkrankung muss die Operationsindikation von der Klinik des Patienten abhängig gemacht werden. Ob sich eine chirurgische Reduktion der Tumormasse positiv auf das Überleben auswirkt, ist umstritten. Zur medikamentösen

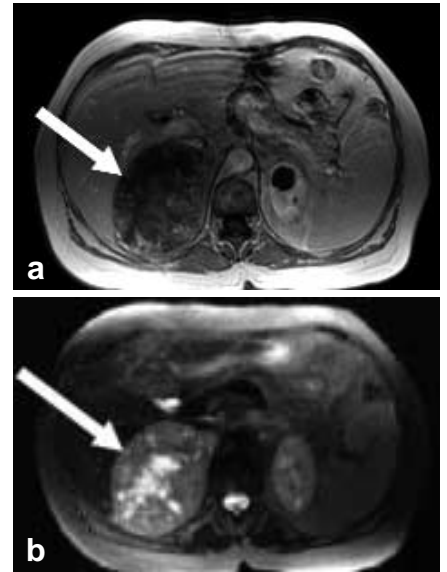


Abbildung: MRT-T1a und -T2b gewichtetes Bild eines 10 cm großen rechtsseitigen NNR-Karzinoms mit typisch inhomogener Struktur

Therapie der dritten Wahl im Stadium IV gehört das bereits erwähnte Mitotane. Die Wirksamkeit einer Monotherapie mit Mitotane im Stadium IV ist variabel. Anhaltende Remissionen sind nur ausnahmsweise zu erwarten, aber in Einzelfällen dokumentiert. Bei hormonproduzierenden Tumoren lassen sich damit die hormonbedingten Beschwerden meist beherrschen. Die Au-

Tabelle 1

Empfohlene Primärdiagnostik beim NNR-Karzinom

Hormondiagnostik	Testform
Glucocorticoid-Exzess (mind. 3 der 4 Tests)	Dexamethason-Kurztest (1 mg, 23.00 h) 24-h-Urin auf freies Cortisol basales Serum-Cortisol basales Plasma ACTH
Sexualsteroid- 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)

NNR, Nebennierenrinden-Karzinom; ACTH, adrenocorticotrophes Hormon; FDG-PET, ¹⁸F-Fluoro-Deoxyglucose-PET; CT, Computertomographie; MRT, Magnetresonanztomographie; DHEA-S, Dehydroepiandrosteron-Sulfat

Tabelle 2

Stadieneinteilung beim Nebennierenrinden-Karzinom

Stadium	Befund
I	Tumor ≤ 5 cm ohne Invasion in Nachbargewebe, N ₀ , M ₀
II	Tumor > 5 cm ohne Invasion in Nachbargewebe, N ₀ , M ₀
III	positiver Lymphknotenbefall <u>oder</u> Invasion in Nachbargewebe (unabhängig von Tumorgöße), M ₀
IV	positiver Lymphknotenbefall <u>und</u> Invasion in Nachbargewebe (unabhängig von Tumorgöße), M ₀ oder Fernmetastasen unabhängig vom anderen Befund

nach Sullivan et al. 1978 (13)

spiel Geschlecht, Alter, Hormonaktivität, histologische oder molekulare Marker) prospektiv mit der Überlebenszeit korreliert werden. Ergebnisse aus retrospektiven Studien deuten darauf hin, dass große Tumoren, atypische Mitosen und eine hohe Mitoserate als prognostisch ungünstig zu werten sind.

Aufbau neuer Strukturen für die Behandlung

Aufgrund der niedrigen Inzidenz der Erkrankung beruhen fast sämtliche Zahlen zum Krankheitsbild und zur Diagnostik auf retrospektiven Analysen beziehungsweise den Erfahrungswerten einzelner Experten. Da es bisher keine allgemein anerkannten Leitlinien gibt, werden die Patienten meist nach der persönlichen Erfahrung des

toren empfehlen relativ frühzeitig die zusätzliche Gabe von Chemotherapeutika zu erwägen, wenngleich die Evidenz, die für die einzelnen Chemotherapieregime spricht, auch hier spärlich ist. Insgesamt gibt es nur zehn publizierte Phase-2-Studien, bei denen einzelne Therapieregime an jeweils mehr als zehn Patienten getestet wurden. Die mittlere objektive Ansprechrate lag bei 27 Prozent (1). Aufgrund der aktuellen Studienlage scheinen die Kombinationen aus Etoposid, Doxorubicin, Cisplatin und Mitotane (4) beziehungsweise Streptozotocin und Mitotane (8) die erfolgversprechendsten Optionen zu sein. Wenn es nach Durchführung dieser Chemotherapien zur Progredienz kommt, sollte die weitere Therapie nach Absprache mit einem ausgewiesenen Zentrum (Tabelle 3) individuell erfolgen.

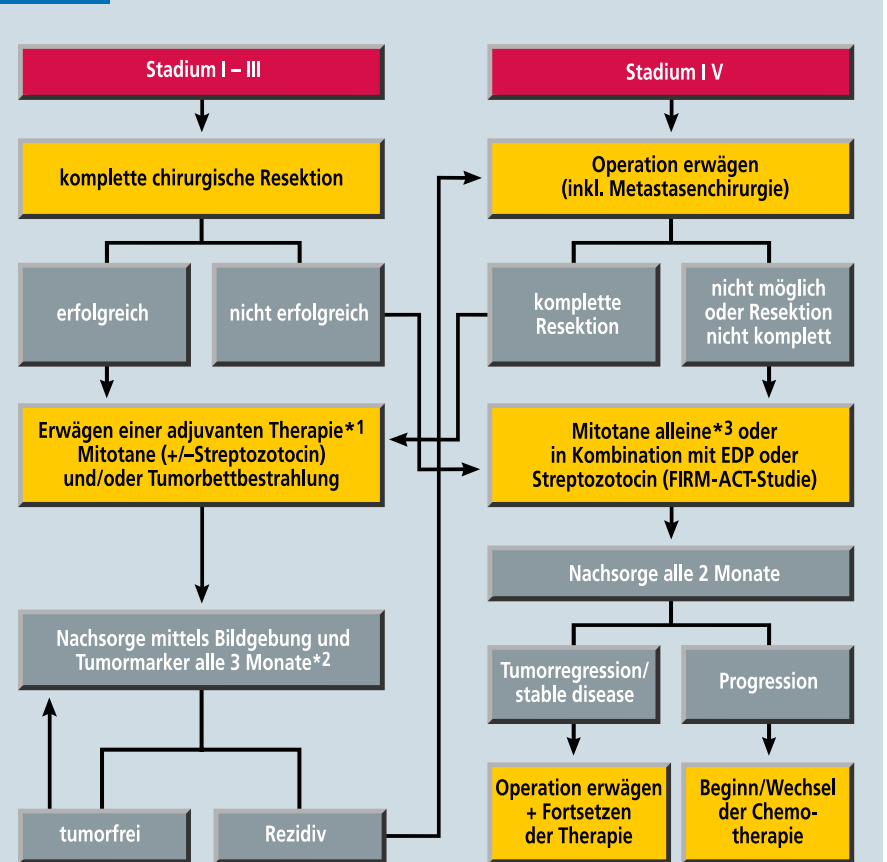
Lässt sich ein Cushing-Syndrom oder ein Androgenexzess trotz Mitotane und Chemotherapie nicht beherrschen, werden weitere Steroidbiosynthesehemmer (Aminoglutethimid, Ketoconazol, Metyrapon, Etomidat) eingesetzt.

Prognose

Es gibt erste Hinweise, dass sich die Prognose durch die frühzeitigere Diagnostik, das optimierte chirurgische Management und die Behandlung in spezialisierten Zentren in den letzten zwei Dekaden verbessern ließ (7, 14). Dennoch bleibt die Prognose ungünstig: In den Stadien I und II liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei etwa 60 Pro-

zent, im Stadium III bei circa 40 Prozent. Demgegenüber beträgt im Stadium IV das mediane Überleben nur etwas mehr als 12 Monate (Grafik 4). Bisher konnte kein Parameter (zum Bei-

Grafik 3



*1, eine adjuvante Therapie sollte bei allen Patienten mit hohem Risikoprofil (z. B. nach R1-Resektion, Tumor > 12 cm, hohe Mitoserate/Ki67) durchgeführt werden; *2, Zeitintervalle können bei lang anhaltender (> 2 Jahre) Tumorfreiheit verlängert werden; *3, regelmäßige Blutspiegelbestimmungen erforderlich; *4, in Absprache mit einem Referenzzentrum; EDP, Etoposid, Doxorubicin und Cisplatin

Flussdiagramm zur Therapie des NNR-Karzinoms

Arztes behandelt. Dies hat zur Folge, dass häufig die für die Nachsorge essenzielle präoperative Diagnostik nicht (oder nicht ausreichend) durchgeführt wird oder dass das peri- und postoperative Management der Patienten nicht optimal abläuft. Im Folgenden werden nationale und internationale Initiativen vorgestellt, mit denen ein Ausgleich der bestehenden strukturellen Defizite in der Behandlung von Patienten mit NNR-Karzinom erreicht werden soll:

GANIMED – Um für seltene Nebennierenerkrankungen die Bedingungen für Patientenversorgung, klinische Forschung und Grundlagenforschung zu verbessern, wurde im Jahr 2000 das Netzwerk GANIMED (German Adrenal Network: Improving Medical research and Education) von mehr als 40 Wissenschaftlern (Kliniker und Grundlagenforscher) aus ganz Deutschland gegründet.

Deutsches Nebennieren-Karzinom-Register (NKR) – Im Juni 2003 etablierte das GANIMED-Netzwerk mit Unterstützung der Studiengruppe Maligne Endokrine Tumoren im Kindes- und Jugendalter das Deutsche Nebennieren-Karzinom-Register (NKR) (www.nebennierenkarzinom.de). Das seit 2004 von der Deutschen Krebshilfe geförderte Register besteht aus einem retrospektiven Teil, in den Patienten mit Erstdiagnose zwischen 1983 und 2003 eingeschlossen werden, sowie einem 2004 initiierten prospektiven Teil. Das Hauptziel des Registers besteht darin, wichtige Fragen zur Patientenversorgung (zum Beispiel Prognosefaktoren, optimale Therapiestrategien) zu beantworten. Daneben soll durch Internetpräsenz, durch Aufbau von Referenzzentren und durch Diagnostik- und Therapieempfehlungen die Versorgung von Patienten mit NNR-Karzinom verbessert und die Rekrutierung von Patienten für Therapiestudien erleichtert werden.

Eine erste Auswertung von Patienten des Registers offenbarte Defizite in der Erstdiagnostik und -therapie. So wurde bei mehr als 30 Prozent der Patienten keine präoperative Hormondiagnostik durchgeführt (*Grafik 2*). Vielfach bleibt unklar, ob der chirurgische Eingriff als R0-Resektion klassifiziert werden

Tabelle 3

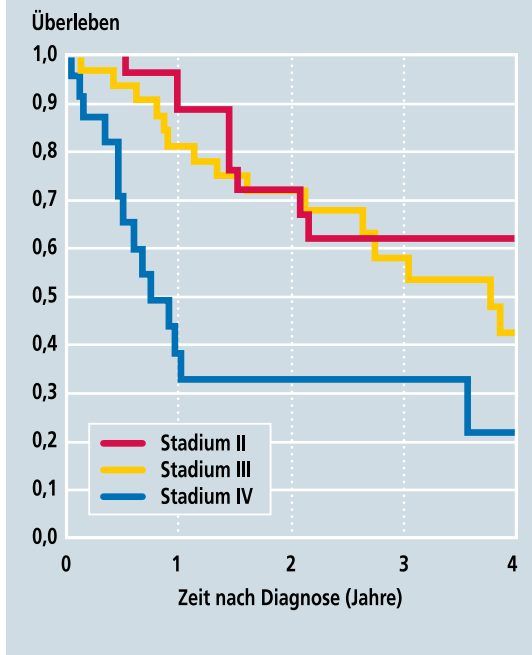
Deutsche Studienzentren der FIRM-ACT-Studie zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem NNR-Karzinom	
Klinik	Ansprechpartner (E-Mail)
Charité-Universitätsmedizin Berlin Campus Benjamin Franklin Abteilung für Endokrinologie, Diabetes und Ernährungsmedizin Telefon: 0 30/84 45-64 61 74 oder -21 14 Campus Mitte Innere Medizin – Endokrinologie Telefon: 0 30/4 50 51 42 59	Dr. Matthias Möhlig (mmoehlig@mail.dife.de) Dr. Marcus Quinckler (marcus.quinckler@charite.de)
Klinik für Endokrinologie des Universitätsklinikums Düsseldorf Telefon: 02 11/81-1 78 10	Priv.-Doz. Dr. Matthias Schott (schottmt@uni-duesseldorf.de)
Medizinische Klinik und Poliklinik III des Universitätsklinikums Dresden *	Prof. Stefan Bornstein (stefan.bornstein@uniklinikum-dresden.de)
Zentrum für Innere Medizin – Endokrinologie des Universitätsklinikums Essen Telefon: 02 01/7 23-28 22	Priv.-Doz. Dr. Stephan Petersenn (stephan.petersenn@uni-essen.de)
Abteilung Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie der Medizinischen Hochschule Hannover Telefon: 05 11/5 32-65 28	Prof. Georg Brabant (Brabant.georg@mh-hannover.de)
Medizinische Universitätsklinik und Poliklinik – Innere Medizin I der Universität Heidelberg *	Dr. Michael Morcos (Michael.Morcos@med.uni-heidelberg.de)
Klinik für Endokrinologie und Stoffwechselkrankheiten der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg Telefon: 03 91/67-1 54 45	Prof. Hendrik Lehnert (hendrik.lehnert@medizin.uni-magdeburg.de)
I. Medizinische Klinik und Poliklinik der Universität Mainz Telefon: 0 61 31/17-72 60	Prof. Matthias Weber (MMWeber@uni-mainz.de)
Medizinische Klinik Innenstadt der Ludwig- Maximilians-Universität München Telefon: 0 89/51 60 21 00	Prof. Martin Reincke (Martin.Reincke@med.uni-muenchen.de)
Schwerpunkt Endokrinologie und Diabetologie, Medizinische Klinik und Poliklinik I des Universitätsklinikums Würzburg Telefon: 09 31/2 01-3 61 09 oder -3 67 88	Prof. Bruno Allolio (Allolio_b@medizin.uni-wuerzburg.de) Dr. Martin Fassnacht (Fassnacht_m@medizin.uni-wuerzburg.de)
* in Vorbereitung, FIRM-ACT, First International Randomized Trial in Locally Advanced and Metastatic Adrenocortical Carcinoma Treatment; NNR, Nebennierenrinden-Karzinom	

kann. Die engmaschige Nachsorge wird oft vernachlässigt, weil eine kurative Resektion unterstellt wird. Rezidive werden daher zu spät erfasst.

FIRM-ACT-Studie – Eine weitere Initiative ist diese erste internationale randomisierte Therapiestudie für das NNR-Karzinom. Endpunkt dieser Phase-3-Studie (First International Randomized trial in locally advanced and Metastatic Adrenocortical Carcinoma Treatment, FIRM-ACT) ist die Überlebenszeit der Patienten. Hierzu werden

zwei Therapieregime randomisiert miteinander verglichen: Etoposid plus Doxorubicin plus Cisplatin plus Mitotane (EDP-M) versus Streptozotocin plus Mitotane (Sz-M). Die FIRM-ACT-Studie wird europaweit durchgeführt. Aktuell gibt es in Deutschland sieben Studienzentren (*Tabelle 3*). Nähere Informationen sind unter www.firm-act.org oder bei den Autoren erhältlich. Die Rekrutierung der angestrebten 300 Patienten hat im Sommer 2004 begonnen und bleibt für sechs Jahre offen.

Grafik 4



Stadienabhängiges Überleben von Patienten mit Nebennierenkarzinom (Kaplan-Meier-Kurven, n= 87). Überleben in Stadium IV < 12 Monaten (median).

Für das Jahr 2006 ist zusätzlich der Beginn einer adjuvanten Therapiestudie für Patienten nach R0-Resektion geplant.

Mit diesen Initiativen sind die Voraussetzungen geschaffen worden, in den nächsten Jahren die Situation für Patienten mit NNR-Karzinom wesentlich zu verbessern. Damit dieses Ziel erreicht wird, bedarf es der Mitarbeit möglichst vieler Kollegen. Die Autoren bitten daher, Patienten in das NNR-Karzinom-Register (www.nebennierenkarzinom.de) einzubringen und das Angebot zu nutzen, das das Register und die neu konzipierten Therapiestudien (zum Beispiel FIRM-ACT) für die Patienten darstellen.

Manuskript eingereicht: 16. 8. 2004, revidierte Fassung angenommen: 9. 11. 2004

Die Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt im Sinne der Richtlinien des International Committee of Medical Journal Editors besteht.

Zitierweise dieses Beitrags:
Dtsch Arztebl 2005; 102: A 1670–1675 [Heft 23]

Literatur

1. Allolio B, Hahner S, Weismann D, Fassnacht M: Management of adrenocortical carcinoma. Clin Endocrinol 2004; 60: 273–287.

2. Baudin E, Pellegriti G, Bonnay M et al.: Impact of monitoring plasma 1,1-dichlorodiphenildichloroethane (o,p'DDD) levels on the treatment of patients with adrenocortical carcinoma. Cancer 2001; 92: 1385–1392.

3. Bellantone R, Ferrante A, Boscherini M et al.: Role of reoperation in recurrence of adrenal cortical carcinoma: results from 188 cases collected in the Italian National Registry for Adrenal Cortical Carcinoma. Surgery 1997; 122: 1212–1218.

4. Berruti A, Terzolo M, Pia A, Angeli A, Dogliotti L: Mitotane associated with etoposide, doxorubicin, and cisplatin in the treatment of advanced adrenocortical carcinoma. Italian Group for the Study of Adrenal Cancer. Cancer 1998; 83: 2194–2200.

5. Fassnacht M, Kenn W, Allolio B: Adrenal tumours: how to establish malignancy? J Endocrinol Invest 2004; 27: 387–399.

6. Haak HR, Hermans J, van de Velde CJ et al.: Optimal treatment of adrenocortical carcinoma with mitotane: results in a consecutive series of 96 patients. Br J Cancer 1994; 69: 947–951.

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

8. Khan TS, Imam H, Juhlin C, Skogseid B et al.: Streptozocin and o,p'DDD in the treatment of adrenocortical cancer patients: long-term survival in its adjuvant use. Ann Oncol 2000; 11: 1281–1287.

9. Koch CA, Pacak K, Chrousos GP: The molecular pathogenesis of hereditary and sporadic adrenocortical and adrenomedullary tumors. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 5367–5384.

10. Luton JP, Cerdas S, Billaud L et al.: Clinical features of adrenocortical carcinoma, prognostic factors, and the effect of mitotane therapy. N Engl J Med 1990; 322: 1195–201.

11. National-Cancer-Institute. Third national cancer survey: incidence data. DHEW Publ. No. (NIH) 75–787. NCI monograph 1975: 41.

12. Saeger W, Fassnacht M, Chita R et al.: High diagnostic accuracy of adrenal core biopsy: results of the German and Austrian adrenal network multicenter trial in 220 consecutive patients. Hum Pathol 2003; 34: 180–186.

13. Sullivan M, Boileau M, Hodges CV: Adrenal cortical carcinoma. J Urol 1978; 120: 660–665.

14. Vassilopoulou-Sellin R, Schultz PN: Adrenocortical carcinoma. Clinical outcome at the end of the 20th century. Cancer 2001; 92: 1113–1121.

15. Wooten MD, King DK: Adrenal cortical carcinoma. Epidemiology and treatment with mitotane and a review of the literature. Cancer 1993; 72: 3145–355.

Anschrift für die Verfasser:
Prof. Dr. med. Bruno Allolio
Medizinische Klinik und Poliklinik I
Universität Würzburg
Schwerpunkt Endokrinologie und Diabetologie
Josef-Schneider-Straße 2, 97080 Würzburg
E-Mail: allolio_b@medizin.uni-wuerzburg.de

MEDIZINGESCHICHTE(N)
AUSGEWÄHLT UND KOMMENTIERT VON H. SCHOTT

Medizin und Literatur
Johannes Müller über Goethe

Zitat: „Wie freute ich mich nun, als ich in den Wahlverwandtschaften [1] wieder fand, wie einer der sinnlich kräftigsten Menschen [2] aus reicher Selbstbeobachtung die Lebenswahrheit auch dem kunstreichen Gebilde mitzugeben weiß. Es heißt nämlich dort von Ottilie: ‚Wenn sie sich abends zur Ruhe gelegt und im süßen Gefühl zwischen Schlaf und Wachen lebte, schien es ihr, als wenn sie in einen ganz hellen, doch mild erleuchteten Raum hineinblickte. In diesem sah sie Eduard ganz deutlich, und zwar nicht gekleidet wie sie ihn sonst gesehen, sondern im kriegerischen Anzug, jedes Mal in einer andern Stellung, die aber vollkommen natürlich war und nichts Phantastisches hatte, stehend, gehend, liegend, reitend. Die Gestalt, bis aufs kleinste ausgemalt, bewegte sich willig vor ihr, ohne daß sie das mindeste dazu tat, ohne daß sie wollte oder die Einbildungskraft erregte. Manchmal sah sie ihn umgeben, besonders von etwas Beweglichem, das dunkler war als der helle Grund; aber sie unterschied kaum Schattenbilder, die ihr zuweilen als Menschen, als Pferde, als Bäume, als Gebirge vorkommen konnten‘. Gewöhnlich schlief sie über der Erscheinung ein.“

Johannes Müller: Ueber die phantastischen Gesichtserrscheinungen. Eine physiologische Untersuchung [...]. Koblenz 1826, §38 (Seite 22 f.). – Müller (1801–1858) habilitierte 1824 an der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn und war dort ab 1827 bis zu seinem Weggang nach Berlin 1833 Professor für Anatomie und Physiologie. In der zitierten Schrift lässt sich seine Nähe zur romantischen Naturphilosophie erahnen, vor allem kommt seine Verehrung Goethes als Naturforscher explizit zur Sprache. In der zitierten Schrift formulierte er erstmals das Gesetz von der spezifischen Sinnesenergie, das für die Sinnesphysiologie grundlegend ist. Mit seinen Studien zur vergleichenden Anatomie und Embryologie trugen er und seine namhaften Schüler (darunter Rudolf Virchow) entscheidend zum Durchbruch der modernen naturwissenschaftlich-biologischen Medizin bei. – [1] Gemeint ist Goethes gleichnamiger Roman, der 1809 erschien. [2] Nämlich J. W. Goethe.