

Redaktion

M. Goepel, Velbert
 R. Hautmann

S. Johansen¹ · M. Fassnacht¹ · D. Brix² · A.-C. Koschker¹ · S. Hahner¹ ·
 H. Riedmiller² · B. Allolio¹

¹ Schwerpunkt Endokrinologie und Diabetologie, Medizinische
 Klinik und Poliklinik I, Universitätsklinik, Würzburg

² Urologische Klinik und Poliklinik, Universitätsklinik, Würzburg

Das Nebennierenkarzinom

Diagnostik und Therapie

Urologen sind häufig mit Raumforderungen der Nebennierenregion konfrontiert. Eine besondere Herausforderung stellt dabei das Nebennierenkarzinom (NN-Karzinom) dar. Kenntnisse der präoperativen Diagnostik und möglicher Therapieoptionen sind daher von großer Wichtigkeit. Der Artikel gibt einen Überblick über aktuelle diagnostische und therapeutische Strategien beim NN-Karzinom und über neue strukturelle Entwicklungen zur Verbesserung der Betreuung bei dieser seltenen Erkrankung.

Epidemiologie

Neoplasien der Nebenniere sind mit einer Prävalenz von ca. 3% insgesamt häufig [12]. Es handelt sich dabei jedoch meist um gutartige adrenokortikale Adenome. Das Karzinom der Nebennierenrinde (NN-Karzinom) ist dagegen mit einer Inzidenz von 1–2/Mio. Einwohner eine seltene Erkrankung, die in jedem Lebensalter auftreten kann [2, 21].

Über die Pathogenese des NN-Karzinom ist immer noch relativ wenig bekannt. Umstritten ist, ob Karzinome aus Adenomen der Nebennierenrinde entstehen können (sog. „Second-hit-Theorie“). In Einzelfällen wurde zwar eine solche Abfolge beschrieben, Langzeitnachbeobachtungen von Inzidentalomen geben aber keinen Hinweis auf eine maligne Transformation [3].

Klinisches Bild

In etwa 60% der Fälle stellen sich die Patienten mit klinischen Zeichen eines Hormonexzesses vor [18]. Am häufigsten kommt es zu einem rasch progredienten Cushing-Syndrom mit oder ohne Virilisierung. Der Androgenexzess führt bei Frauen zu Hirsutismus und Virilisierung (z. B. zu Vertiefung der Stimme und Alopezie).

Eine Überproduktion von Aldosteron durch den Tumor ist eine Rarität. Eine schwere Hypokaliämie bei Patienten mit NN-Karzinom ist wesentlich häufiger durch ein Cushing-Syndrom als durch eine Aldosteronproduktion bedingt. Die seltenen östrogenproduzierenden Tumoren sind nahezu immer maligne; bei Männern führen sie zu Gynäkomastie und Hodenatrophie.

Bei vielen Patienten mit klinisch hormoninaktivem Tumor können Präkursoren der Steroidhormone wie Androstendion oder 17 α -Hydroxyprogesteron in hohen Konzentrationen nachgewiesen werden.

Patienten mit hormoninaktiven Tumoren klagten häufig über unspezifische abdominale Beschwerden wie z. B. Völlegefühl und Flankenschmerzen. Ein steigender Anteil von NN-Karzinomen wird inzwischen als Inzidentalom bei abdominalen Bildgebung aus verschiedensten Gründen gefunden. Während früher die meisten NN-Karzinome erst im fortgeschrittenen Stadium IV diagnostiziert wurden, stellen daher in neueren Studien die Patienten im Stadium II inzwischen

den höchsten Prozentsatz, als Hinweis auf verbesserte und breiter verfügbare Bildgebungstechniken.

Eine B-Symptomatik mit Fieber und Gewichtsverlust tritt nur selten auf, und selbst bei ausgedehntem Tumorbefall ist das Allgemeinbefinden oft bemerkenswert wenig beeinträchtigt.

Hormondiagnostik

Eine sorgfältige hormonelle Abklärung ist vor der Operation eines NN-Karzinoms obligat (■ Tab. 1). Zum einen können sich daraus Hinweise auf die Dignität der Läsion ergeben: Für ein Karzinom sprechen z. B. eine Östrogenproduktion bei Männern, hohe Konzentrationen von DHEAS oder die Sekretion von Steroidpräkursoren. Das Profil der sezernierten Hormone kann daher auch die Operationsstrategie beeinflussen (bei Verdacht auf ein Karzinom offene statt minimalinvasive Adrenaektomie). Des Weiteren muss bei Vorliegen eines Cushing-Syndroms mit einer postoperativen Nebenniereninsuffizienz gerechnet und entsprechend Hydrocortison substituiert werden. Dabei ist zu beachten, dass ein Hyperkortisolismus auch vorliegen kann, ohne dass klinisch ein Cushing-Syndrom zu erkennen ist (subklinisches Cushing-Syndrom).

Die präoperative Hormondiagnostik dient nicht zuletzt auch der Etablierung von Tumormarkern, um frühzeitig Rezidive zu erfassen.

Neben der Untersuchung der Nebennierenrindenhormone muss präoperativ

Hier steht eine Anzeige.



Tab. 1 Präoperative Diagnostik bei Verdacht auf NN-Karzinom (Empfehlung des „European Networks for the Study of Adrenal Tumors“, ENSAT)

Hormondiagnostik	Empfehlung
Glukokortikoide (mindestens 3 von 4 Tests)	Dexamethason-Hemmtest (1 mg Dexa p.o. um 23:00, Cortisol i.S. am nächsten Morgen) 24 h-Sammelurin auf Cortisol Basales Cortisol (Serum) Basales ACTH (Plasma)
Mineralokortikoide	Serumkalium Aldosteron/Renin-Quotient (nur bei Hypertonie und/oder Hypokaliämie)
Sexualsteroid- und -präkursoren	DHEAS (Serum) 17-Hydroxyprogesteron (Serum) Androstendion (Serum) Testosteron (Serum) Östradiol (bei Männern und postmenopausalen Frauen)
Ausschluss Phäochromozytom	24-h-Sammelurin auf Katecholamine oder Meta- und Normetanephrine im Plasma
Bildgebung	CT Thorax und Abdomen, alternativ MRT Knochenszintigraphie bei Verdacht auf ossäre Metastasen Fakultativ PET

Tab. 2 Charakteristika des NN-Karzinoms in der Bildgebung

CT	MRT
Inhomogen Unregelmäßig begrenzt Evtl. Zeichen der Lokalinvasion Evtl. Tumorthrombus in der V. cava inferior Evtl. Lymphknoten- oder Fernmetastasen	
HU: nativ >10, Spätaufnahme nach 10 min >35 Inhomogene Kontrastmittelanreicherung Wash-out nach 10 min <50% Evtl. Verkalkungen	T1: isointens zur Leber (evtl. hyperintens bei Einblutung) T2: intermediär oder hyperintens Deutliche Gadolinium-Anreicherung Langsames Wash-out

auch ein Phäochromozytom ausgeschlossen werden, da eine Differenzierung zwischen einem NN-Karzinom und einem Phäochromozytom anhand der Bildgebung nicht immer möglich ist.

Bildgebung

Neben morphologischen Kriterien wird die Größe des Tumors in der Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) zur Unterscheidung zwischen Adenomen und Karzinomen herangezogen [11]. In einer Auswertung von >300 Fällen des deutschen Nebennierenkarzinomregisters betrug die Größe des NN-Karzinoms bei Diagnosestellung im Mittel 11,5±4,7 cm. Nach der NIH-Consensus-Konferenz gelten Tumoren >6 cm als hochgradig malignomverdächtig und werden operativ entfernt. Bei Tumoren zwischen 3 und 6 cm helfen Bildgebungskriterien entscheidend in der

Dignitätsbeurteilung (■ **Tab. 2**). Im CT sind NN-Karzinome unregelmäßig begrenzt und zeigen eine inhomogene Kontrastmittelaufnahme; manchmal sind Verkalkungen sichtbar (■ **Abb. 1, 2**).

Die Bestimmung der Hounsfield-Einheiten (HU) ist für die Differenzierung zwischen malignen und benignen NN-Karzinomen von großer Bedeutung; Läsionen mit <10 HU im Nativ-CT sind mit einer Sensitivität und Spezifität von ca. 70% bzw. 95% als Adenome klassifizierbar [5]. Adrenale Läsionen mit >10 HU im Nativ-CT, einem Kontrastmittel-Wash-out von <50% und >35 HU in der Spätaufnahme 10 min nach Kontrastmittelgabe sind verdächtig auf einen malignen Tumor bzw. ein Phäochromozytom.

Ein Gadolinium-MRT mit dynamischer Chemical-shift-Technik ist dem CT in der Differenzierung zwischen malignen und benignen NN-Karzinomen gleichwertig [15]. Auch im MRT stellt da-

bei der Fettgehalt der Läsion ein wichtiges Kriterium dar. NN-Karzinome sind im T1-gewichteten Bild typischerweise isointens zur Leber und zeigen eine mittlere bis gesteigerte Intensität in T2-Sequenzen. Nach Gadolinium kommt es zu einer deutlichen Signalverstärkung mit langsamem Wash-out.

Die bildgebenden Verfahren sind nicht nur zur Charakterisierung der Läsion, sondern auch für das Staging von Bedeutung. Da die meisten Metastasen die Lunge (ca. 45% der Patienten im Verlauf der Erkrankung) und die Leber (ca. 40%) betreffen, wird ein komplettes CT von Thorax und Abdomen (alternativ MRT) durchgeführt. Bei Angabe von Knochenschmerzen erfolgt zusätzlich eine Knochenszintigraphie.

Die Rolle der FDG-PET im Rahmen der Nebennierendiagnostik und des Stagings ist noch nicht abschließend definiert, wobei die ersten Ergebnisse vielversprechend sind [19]. Neu in der Nebennierenbildgebung ist das ¹¹C-Metomidat-PET, das derzeit erst in wenigen Zentren experimentell eingesetzt wird. Metomidat bindet an die adrenale 11β-Hydroxylase und markiert so Tumoren adrenalen Ursprungs [14]. Möglicherweise werden mit dieser Methode insbesondere Metastasen in der Nebenniere von primären Nebennierenrindentumoren abgegrenzt werden können.

Biopsie

Eine Differenzierung zwischen benignen und malignen adrenalen Tumoren ist anhand von Biopsiematerial häufig nicht sicher möglich [24]. Außerdem besteht die Gefahr einer Verschleppung von Tumorzellen. Eine Biopsie sollte bei Verdacht auf ein NN-Karzinom daher nur dann erfolgen, wenn eine Operation nicht durchführbar ist und vor Einleitung einer spezifischen Therapie die Diagnose nicht anders histologisch zu sichern ist. Vor einer Biopsie muss zwingend ein Phäochromozytom ausgeschlossen worden sein, da es bei diesem durch die Manipulation zur Katecholaminfreisetzung und dadurch zu schweren hypertensiven Krisen kommen kann.

Histopathologie

Zur endgültigen Differenzierung zwischen benignen und malignen adrenalen Tumoren werden neben den makroskopischen Merkmalen wie Tumorgewicht und Kapseldurchbruch v. a. histologische Kriterien herangezogen. Hierbei ist der Weiss-Score [27] der bekannteste und etablierteste Diagnosescore: Kernatypien, zahlreiche und atypische Mitosen, Gefäß- und Kapselinvasion sowie breite fibröse Bänder sind Hinweise auf Malignität. In vielen Fällen liefert die Immunhistochemie (z. B. Ki-67) wichtige Zusatzinformationen [22]. Oft ist die endgültige Diagnose NN-Karzinom auch für den erfahrenen Pathologen schwierig zu stellen, sodass großzügig ein Referenzpathologe (z. B. Prof. W. Saege, Marienhospital Hamburg) hinzugezogen werden sollte.

Eine sorgfältige Beurteilung des R-Status ist für weitere Therapieentscheidungen von großer Bedeutung und in jedem histopathologischen Befund zu erwähnen.

Staging

Das Staging erfolgt entweder nach der Lee- [20] oder der WHO-Klassifikation [9], (■ Tab. 3).

Operative Therapie

Die radikale Adrenalectomie stellt den einzigen kurativen Ansatz in der Therapie des NN-Karzinoms dar. Auch bei weit fortgeschrittenen Stadien, die evtl. nicht vollständig exstirpierbar sind, kann die Operation sinnvoll sein. Dies trifft v. a. auf endokrin aktive Tumoren zu, bei denen durch eine Reduktion der Tumormasse ggf. ein Hormonexzess kontrolliert werden kann.

Die offene radikale Adrenalectomie stellt nach wie vor den Standard beim NN-Karzinom dar. Minimal-invasive Techniken haben sich zwar in der letzten Zeit aufgrund der geringeren Invasivität bei der Therapie von gutartigen Raumforderungen der Nebenniere etabliert, bei der Therapie des NN-Karzinoms sollten sie nur im Rahmen von kontrollierten prospektiven Studien zur Anwendung kommen.

Urologe 2007 · 47:172–181 DOI 10.1007/s00120-007-1578-0
© Springer Medizin Verlag 2007

S. Johanssen · M. Fassnacht · D. Brix · A.-C. Koschker · S. Hahner · H. Riedmiller · B. Allolio
Das Nebennierenkarzinom. Diagnostik und Therapie

Zusammenfassung

Das Nebennierenkarzinom (ACC, NN-Karzinom) ist eine seltene Erkrankung mit schlechter Prognose. Präoperativ ist eine sorgfältige Hormondiagnostik obligat, da der Hormonstatus das perioperative Management beeinflusst, und um Tumormarker für die Nachsorge zu etablieren. In der Bildgebung sind CT und MRT gleichwertig, wobei für die Differenzierung zwischen benignen und malignen Raumforderungen die Bestimmung des Fettgehalts der Läsion und das Kontrastmittel-Wash-out nach 10 min von großer Bedeutung sind. Der einzig kurative Ansatz besteht in der kompletten chirurgischen Resektion mittels offener Adrenalectomie (in der Regel über einen lateralen oder thorakoabdo-

minellen Zugang). Eine intraoperative Kapselverletzung ist dabei unbedingt zu vermeiden. Allerdings sind auch nach R0-Resektion Rezidive sehr häufig, sodass regelmäßige Nachsorgeuntersuchungen über mindestens 5 Jahre notwendig sind. Bei fortgeschrittenem Nebennierenkarzinom wird eine Therapie mit Mitotane mit oder ohne Kombination mit einer Chemotherapie, vorzugsweise im Rahmen der FIRM-ACT-Studie, durchgeführt.

Schlüsselwörter

Hormondiagnostik · Adrenale Bildgebung · Offene Adrenalectomie · Mitotane · FIRM-ACT-Studie

Adrenocortical carcinoma. Diagnostic work-up and treatment

Abstract

Adrenocortical carcinoma (ACC) is a rare disease with poor prognosis. Preoperatively, a thorough hormonal work-up is mandatory, as the hormonal status may influence the perioperative management and may also provide marker hormones for monitoring of tumour recurrence. CT and MRI are equally sensitive and specific imaging tools for adrenal tumours. For discerning malignancy, assessment of the fat content of the tumour and contrast media wash-out after 10 min are of great value. Complete surgical resection of the tumour offers the only chance for cure. Open adrenalectomy via a flank or tho-

racoabdominal approach is the standard surgical technique. Intraoperative tumour spillage should be carefully avoided. Even after R0 resection, recurrence of the disease is frequent and regular follow-up for a minimum of 5 years is required. In advanced ACC, the treatment of choice is mitotane with or without cytotoxic chemotherapy (preferably after inclusion into the FIRM-ACT trial).

Keywords

Hormonal work-up · Adrenal imaging · Open adrenalectomy · Mitotane · FIRM-ACT study

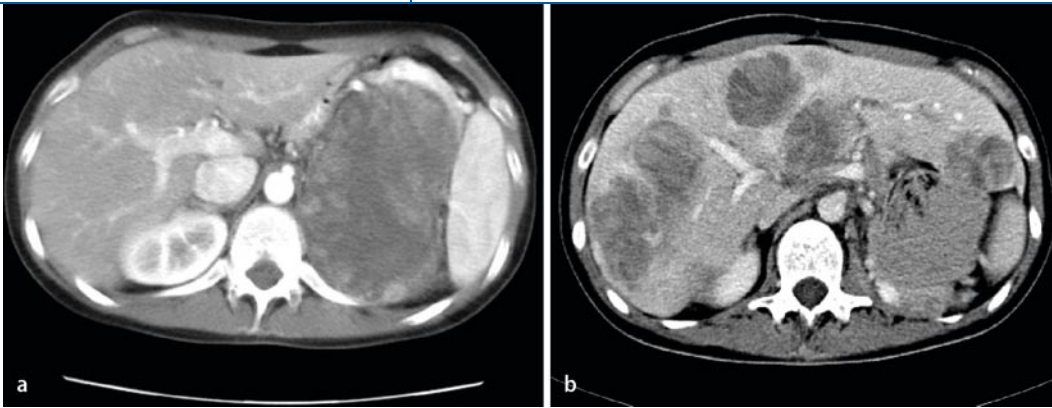


Abb. 1 ◀ CT Abdomen einer 26-jährigen Patientin mit NN-Karzinom: **a** präoperative Aufnahme mit ausgedehntem Primärtumor in der linken Nebennierenloge; **b** multiple Lebermetastasen im Follow-up 3 Monate später

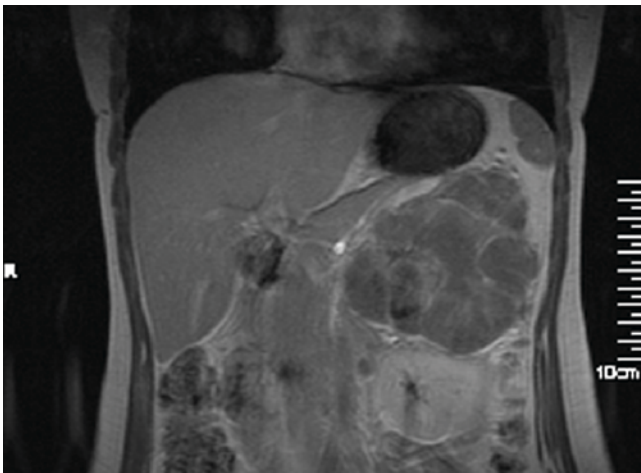


Abb. 2 ◀ MRT einer 17-jährigen Patientin mit NN-Karzinom links: Die T1-gewichtete GE-Sequenz nach i.v.-Kontrastmittelapplikation zeigt eine ausgedehnte, lobulierte, scharf begrenzte Formation mit inhomogener Kontrastmittelaufnahme

Die Wahl des Zugangs zur Nebenniere ist individuell zu treffen und u. a. abhängig von Tumorgöße, Organbegrenzung oder -überschreitung des Tumors, Lymphknotenstatus, endokriner Aktivität, Habitus, Voroperationen des Patienten und Erfahrung des Operateurs (■ **Abb. 3**).

Lateraler Zugang (suprakostal/thorakoabdominal)

Der laterale Zugang kann als *Suprakostalschnitt* (von einigen Autoren auch Interkostalschnitt genannt) rein retroperitoneal durchgeführt werden und repräsentiert heute den Standardzugangsweg zur Niere (z. B. Tumornephrektomie mit Adrenalectomie, einfache Nephrektomie, Nierenbeckenplastik etc.). Der Suprakostalschnitt ist auch für kleine organbegrenzte NN-Karzinome geeignet. Er bietet den Vorteil eines „Ein-Höhlen-Eingriffs“, Verletzungen intraperitonealer Organe werden sicher vermieden. Falls notwendig, kann diese Inzision leicht in einen thorakoabdominalen Zugang konvertiert werden. Klassisch wird dieser Schnitt im 10.

oder 11. ICR (Interkostalraum) durchgeführt. Zur besseren Darstellung der Nebenniere ist die Schnitfführung im 10. oder sogar 9. ICR erforderlich. Im Einzelfall kann auch eine Resektion der kranial gelegenen Rippe sinnvoll sein.

Die für einen suprakostalen Zugang notwendige Positionierung des Patienten in überstreckter Seitenlage kann bei kardio-pulmonal vorgeschädigten Patienten die Beatmung kompromittieren. Der Hautschnitt wird über der Rippe Richtung Nabel geführt, die Muskulatur mit dem Diathermiemesser durchtrennt und an der Rippenspitze in das Retroperitoneum eingegangen. Das Peritoneum wird von der Fascia transversalis abgeschoben, die laterale Bauchmuskulatur bis in den anteromedialen Wundwinkel eröffnet. Mit der Durchtrennung der Interkostalmuskulatur wird an der Rippenspitze begonnen, anschließend das Diaphragma unter Schonung der Pleura disseziert.

Auf der rechten Seite ist zu beachten, dass die Nebenniere mit ihrer dorsalen Fläche direkt dem Zwerchfell und ihr ventrokranialer Anteil der Area nu-

da der Leber anliegen. Der mediale Anteil kann hinter der V. cava liegen. Durch vorsichtigen kaudalen Zug an der Niere tritt auch die Nebenniere tiefer und kann schrittweise frei präpariert werden. Nach Präparation der V. cava bis zur Einmündung der V. suprarenalis wird diese ligiert, anschließend vorsichtige laterale Retraktion der Nebenniere, um die meist kleinen Arterien nach Klippapplikation zu durchtrennen.

Auf der linken Seite müssen Peritoneum und Colon descendens mobilisiert und medialisiert werden, das weitere Vorgehen entspricht der rechten Seite.

Die *thorakoabdominale Inzision* ist im Wesentlichen ein erweiterter Suprakostalschnitt, über den auch größere Tumoren entfernt werden können. Er bietet einen besseren Zugriff auf das Retroperitoneum sowie die Möglichkeit einer Inspektion der Abdominalhöhle. Die kontralaterale Nebenniere kann wie beim Suprakostalschnitt ebenfalls nicht erreicht werden.

Der Patient wird in eine um 30°–40° nach dorsal geneigte Halbseitenlagerung gebracht. Der Zugang erfolgt im 8. oder 9. ICR in Höhe des Angulus costalis an der Oberkante der Rippe und kann Richtung Nabel bis zur Mittellinie fortgeführt werden. Zuerst werden der M. latissimus dorsi, M. obliquus externus und M. obliquus internus sowie ggf. der M. rectus abdominis und anschließend sowohl die Interkostalmuskulatur als auch der Rippenknorpel mit dem Diathermiemesser durchtrennt. Zu beachten ist, dass bei der nun folgenden Durchtrennung der Pleura und des Zwerchfells der N. phrenicus geschont wird.

Nach Tumorentfernung ist meist die Einlage einer Bülau-Drainage notwendig. Diese kann unter direkter Sicht intrapleu-

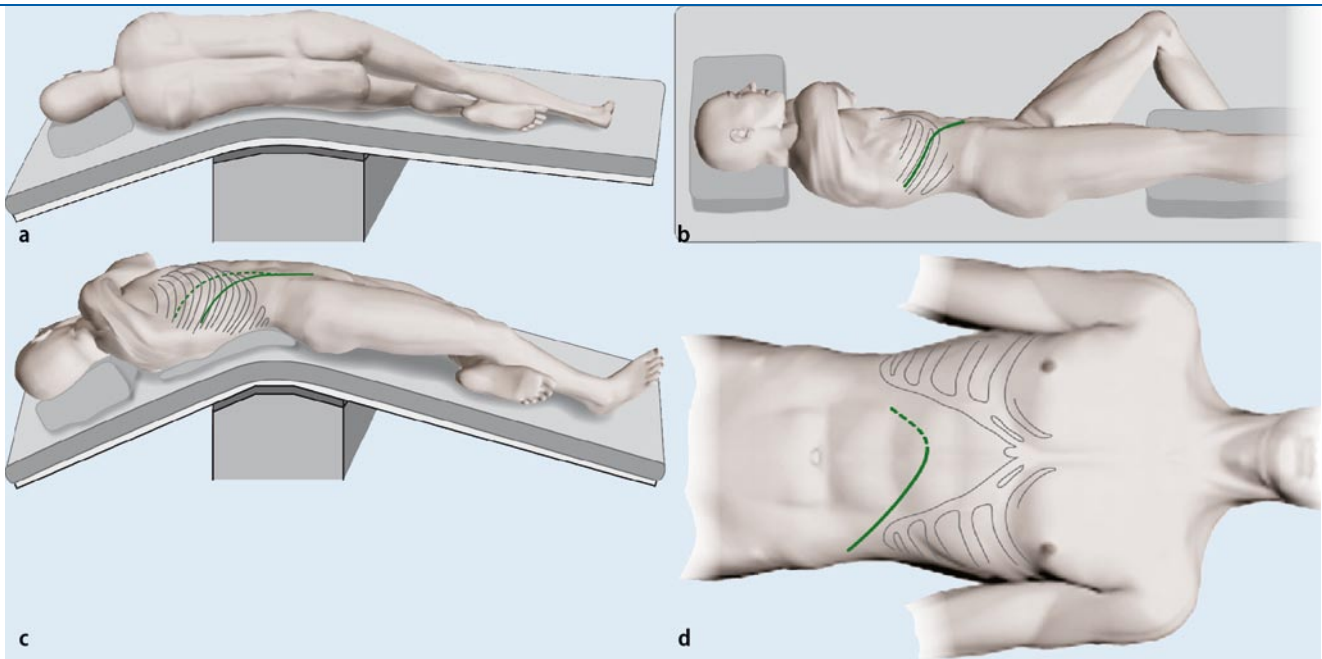


Abb. 3 ▲ Zugangswege für die Operation von NN-Karzinomen: **a** Lagerung beim lateralen Zugang, **b** Schnittführung beim lateralen Zugang, **c** Lagerung und Schnittführung beim thorakoabdominellen Zugang, **d** Schnittführung beim transabdominellen Zugang (Chevron-Inzision)

ral platziert und anschließend die Pleura und das Diaphragma verschlossen werden. Falls das Peritoneum eröffnet wurde, wird es nun ebenfalls verschlossen. Eine intraperitoneale Drainage sollte nur nach Verletzungen der Leber, Milz oder des Pankreas eingelegt werden.

Transabdominaler Zugang (anterior)

Von diesem Zugang aus können das gesamte Abdomen und Retroperitoneum exploriert werden. Damit sind komplexe En-bloc-Resektionen und Gefäßeingriffe bei lokal fortgeschrittenen und lymphogen metastasierten adrenalen Tumoren möglich. Indikationen sind neben großen malignen Tumoren fortgeschrittene Stadien mit Lymphknotenmetastasen, Beteiligung der inferioren V. cava oder intraabdominellen Metastasen. Die Schnittführung erfolgt als mediane Laparotomie oder Subkostalschnitt (Chevron-Inzision). Diese kann zunächst asymmetrisch (Hemi-Chevron) angelegt und bei Bedarf erweitert werden.

Posteriorer Zugang

Die klassische Indikation für diesen Zugangsweg ist die einzeitige Freilegung

von bilateralen (benignen) NN-Karzinomen, die $\leq 6-8$ cm sind. Maligne Tumoren sollten über diesen retroperitonealen Zugang nur operiert werden, wenn sie sicher durch die Kapsel begrenzt sind und kein Anhalt für intraperitoneales Wachstum oder Gefäßinfiltration besteht. Der Patient befindet sich in Bauchlage, die Schnittführung beginnt 3 Finger breit lateral der Mittellinie in der Höhe des vertebren Ansatzes der 10. Rippe und wird bogenförmig kaudal lateral der 12. Rippe folgend fortgeführt. Gelegentlich kann die Resektion der Rippe notwendig werden. Eine Erweiterung des Schnittes nach intraabdominell ist nicht möglich.

Vorteile dieses Zugangs sind eine geringere Morbidität und ein schnellerer Zugang zu den adrenalen Gefäßen, die um den Preis einer eingeschränkten Übersichtlichkeit und der Unmöglichkeit einer Erweiterung des Schnittes erkaufte werden. Bei dem modifiziert posterioren Zugang ist der Vorteil in der besonderen Exposition der rechten Nebennierenvene zu sehen. Dies wird durch ein Anheben der rechten Körperhälfte des in Bauchlage befindlichen Patienten erreicht. Das weitere Vorgehen entspricht ansonsten im Wesentlichen dem posterioren Zugang.

Minimal-invasiver Zugang (lateral transperitoneal, retroperitoneal)

Die Vorteile für den Patienten gegenüber den offenen Verfahren liegen in einem verkürzten Krankenhausaufenthalt, Reduktion postoperativer Schmerzen, kürzeren Zeiten der Arbeitsunfähigkeit und geringerer kosmetischer Beeinträchtigung. Seit der Erstbeschreibung 1992 ist diese Technik zur Methode der Wahl bei der Entfernung kleiner benigner NN-Tumore geworden.

Bei der histologischen Aufarbeitung der Inzidentalome wird jedoch ein steigender Prozentsatz von NN-Karzinomen in frühen Stadien gefunden, sodass auch bei der operativen Therapie der Inzidentalome generell die Beachtung der onkologischen Imperative (Resektion im Gesunden, keine Tumoreröffnungen, keine mechanische Alteration des Tumors) erfolgen sollte.

Bei präoperativem Verdacht auf infiltratives Wachstum mit daraus folgender Notwendigkeit zu En-bloc-Resektionen wird die Laparoskopie als klar kontraindiziert gesehen. Generell gilt, dass in der Therapie von NN-Karzinomen mit Malignitätsverdacht die minimal-invasive Chirurgie nur mit strenger Indikationsstellung zur Anwendung kommen soll-

Tab. 3 Klassifikation des NN-Karzinoms

Stadium	Kriterien	Lee (1995)	WHO (2004)
I	Größe	≤5 cm	≤5 cm
	Lokalinfiltation	–	–
	Regionäre LK	–	–
	Fernmetastasen	–	–
II	Größe	>5 cm	>5 cm
	Lokalinfiltation	–	–
	Regionäre LK	–	–
	Fernmetastasen	–	–
III	Größe	Irrelevant	Irrelevant
	Lokalinfiltation, regionäre LK	Mikroskopische Lokalinfiltation und/oder Tumorthrombus V. cava inferior/V. renalis und/oder Befall regionärer LK	Entweder Infiltration des Nachbargewebes (ohne Nachbarorgane) oder Befall regionärer LK
	Fernmetastasen	–	–
IV	Größe	Irrelevant	Irrelevant
	Lokalinfiltation, regionäre LK	Irrelevant	Entweder Infiltration des Nachbargewebes (ohne Nachbarorgane) und Befall regionärer LK oder Infiltration von Nachbarorganen oder Fernmetastasen
	Fernmetastasen	+	

LK Lymphknoten.

Tab. 4 Verlaufskontrollen unter Mitotane-Therapie

Parameter	Intervall	Kommentar
Mitotane-Spiegel	Ca. alle 4 Wochen	Ziel: 14–20 mg/l
ACTH	Bei Bedarf	Kann als orientierender Wert zu Abschätzung der Nebenniereninsuffizienz herangezogen werden Ziel: Normbereich
TSH, fT3, fT4	Vierteljährlich	SD-Hormon-Substitution nur bei eindeutiger Konstellation einer Hypothyreose und Klinik
Renin, Aldosteron	Halbjährlich	Ggf. zusätzlich Fludrocortison
Transaminasen, GGT	Ca. alle 4 Wochen	GGT meist deutlich erhöht, bei gleichzeitig normalen Transaminasen in der Regel ohne klinische Relevanz Wenn Transaminasen über das 3fache des Ausgangswerts steigen, muss Pausieren/ Absetzen der Therapie erwogen werden
Cholesterin, Triglyceride, HDL, LDL	Vierteljährlich	Bei adjuvanter Therapie Statin erwägen
Blutbild	Vierteljährlich	Leukopenie, Thrombopenie, Anämie möglich (in der Regel nur leichte Veränderungen)

te. Die Entscheidung zur Konversion zur offenen Operation muss bei auftretenden Komplikationen großzügig erfolgen.

Auch bei Lokalrezidiven oder solitären Metastasen wird stets eine Operation erwogen, da in retrospektiven Studien durch dieses Vorgehen ein verlängertes Überleben erreicht wurde. Ein Tumorbekämpfung bei fortgeschrittenem NN-Karzinom kann helfen, einen Hormonexzess zu kontrollieren. Ob sich hierdurch das Überleben verbessert, das beim metastasierten NN-Karzinom im Median <12 Monate beträgt, ist unklar, sodass die Operationsindikation im Einzelfall gut begründet werden muss.

Besteht ein Cushing-Syndrom, muss darauf geachtet werden, dass der Patient nach Entfernung des Karzinoms auf-

grund einer Atrophie der kontralateralen Nebenniere über keine ausreichende eigene Cortisolproduktion mehr verfügt. Daher erfolgt perioperativ eine Substitution mit Hydrocortison (Gesamtdosis 200 mg/24 h am Operationstag, 150 mg/24 h an Tag 2, 100 mg/24 h an Tag 3). Bei komplikationslosem Verlauf kann in den nächsten 5–7 Tagen die Dosis in der Regel auf 25–30 mg Hydrocortison oral reduziert werden. Der Patient muss bis zum Nachweis einer wiederhergestellten Nebennierenfunktion mittels ACTH-Kurztest Hydrocortison einnehmen, über eine Dosisanpassung in Stresssituationen aufgeklärt werden und einen Notfallausweis erhalten. Eine zu schnelle Reduktion der Substitutionsdosis gehört zu den häufigsten postoperativen Behandlungs-

fehlern, denn die Funktion der kontralateralen Nebenniere erholt sich regelhaft nur langsam über viele Monate (Postadrenalektomiesyndrom).

Strahlentherapie

Das NN-Karzinom wurde bislang meist als strahlenresistent eingeschätzt. Allerdings beschreiben mehrere kleine Studien Ansprechraten von ≤42% (Übersicht s. [2]). Bei diesen Studien entsprachen zwar Methodik und Responsekriterien nicht den modernen Standards, dennoch ist dies ein Hinweis auf eine Wirksamkeit der Strahlentherapie. Bei inoperablem NN-Karzinom sollte daher eine Radiatio zur Kontrolle des Lokalbefunds in Erwägung gezogen werden.

Tab. 5 Übersicht über Chemotherapiestudien beim NN-Karzinom

Zentrum/Referenz	Beobachtungszeit	Substanzen	Mitotane	Fallzahl (n)	Komplette Remission (n)	Partielle Remission (n)	Total [%]
Universitätsklinik Leiden, Niederlande [26]	Keine Angabe	C, D, P	–	11	–	2	18
ECOG, USA (multizentrisch) [8]	1979–1986	D	–	16	1	2	19
IGR, Villejuif, Frankreich [23]	1983–1989	D, P, 5-FU	–	13	1	2	23
SWOG, USA (multizentrisch) [28]	1989–1995	P, E	–	45	–	5	11
SWOG, USA (multizentrisch) [7]	1984–1992	P	+	37	1	10	30
IGF, Villejuif, Frankreich [6]	1993–1997	P, E	+	18	3	3	33
National Cancer Institute, Bethesda, USA [1]	1993–1999	D, V, E	+	36	1	4	14
Universitätsklinik Uppsala, Schweden [16]	1980–2000	S	+	22	1	7	36
Universitätsklinik Turin, Italien (multizentrisch) [4]	1993–2003	E, D, P	+	72	5	30	49
International, multizentrisch (http://www.firm-act.org)	2005 bis ca. 2010	E, D, P randomisiert vs. S	+	157 (Stand Herbst/2007), geplant: 300	Noch ausstehend		

C Cyclophosphamid, D Doxorubicin, E Etoposid, ECOG Eastern Cooperative Oncology Group, 5-FU 5-Fluoruracil, IGR Institute Gustave Roussy, P Cisplatin, S Streptozotocin, SWOG Southwest Oncology Group, V Vincristin.

Eine aktuelle retrospektive Untersuchung von uns legt nahe, dass durch eine adjuvante Bestrahlung des Tumorbetts das Lokalrezidivrisiko deutlich verringert werden kann [10]. Wir bieten deshalb Patienten im Stadium II und III mit besonders hohem Rezidivrisiko eine postoperative Tumorbettbestrahlung an. Bei Knochen- und Hirnmetastasen ist die Radiotherapie in der Regel die Therapie der Wahl (30–40 Gy).

Medikamentöse Therapie

Mitotane

Mitotane, ein Abkömmling des Insektizids DDT, übt einen spezifischen zytotoxischen Effekt auf adrenokortikale Zellen aus. Beim fortgeschrittenen, metastasierten NN-Karzinom gehört Mitotane seit Jahren zur Standardtherapie. Die objektive Tumorsprechrates liegt bei ca. 25% [13]. Ein Hormonexzess lässt sich durch Mitotane bei fast allen Patienten kontrollieren.

Kürzlich wurde in einer retrospektiven Untersuchung von 177 Patienten aus Italien und Deutschland ein unter adjuvanter Mitotane-Therapie deutlich ver-

ringertes Rezidivrisiko gezeigt [25]. Wir empfehlen daher bei nahezu allen Patienten eine adjuvante Therapie.

Mitotane wird in Tablettenform verabreicht (Lysodren®, HRA Pharma, Paris). In der Regel ist ein antitumoröser Effekt von Mitotane erst bei einer Serumkonzentration im Blut von >14 mg/l zu erwarten. Die erforderliche tägliche Dosis zum Erreichen des Zielbereichs von 14–20 mg/l ist dabei äußerst variabel. Bei den meisten Patienten beginnen wir die Behandlung mit 1,5 g/Tag und steigern innerhalb einer Woche rasch auf 5–6 g/Tag. Bei diesem „Hochdosisregime“ erfolgt nach 14 Tagen eine erste Mitotane-Blutspiegelkontrolle und ggf. eine Dosisadaptation. Anschließend sind Kontrollen des Medikamentenspiegels alle 4 Wochen notwendig. Eine Übersicht über weitere Parameter, die unter Mitotane-Therapie kontrolliert werden sollten, gibt **Tab. 4**.

Die Nebenwirkungen von Mitotane sind oft dosislimitierend. Besonders häufig sind gastrointestinale Beschwerden (Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Durchfall) sowie Störungen des zentralen Nervensystems wie Schwindel, Gleichgewichtsstörungen und Konzentrationsstörungen. Aufgrund seiner adrenolytischen

Wirkung und einer gesteigerten metabolischen Clearance von Glukokortikoiden ist im Verlauf der Mitotane-Therapie eine hochdosierte Substitution mit Hydrocortison (z. B. 20–20–10 mg) zwingend erforderlich.

Chemotherapie

Eine Vielzahl zytotoxischer Substanzen ist bisher beim NN-Karzinom eingesetzt worden, aber nur eine Minderheit der Patienten zeigte ein Ansprechen. Die aktuell vielversprechendsten Therapieregime sind die Kombination aus Mitotane mit Etoposid, Doxorubicin und Cisplatin [4] bzw. Mitotane mit Streptozotocin [16]. Diese beiden Regime werden aktuell in der weltweit ersten Phase-III-Studie beim NN-Karzinom verglichen. In der internationalen, prospektiven „FIRM-ACT-Studie“ erhalten Patienten mit metastasiertem NN-Karzinom randomisiert eines der beiden Regime (s. auch <http://www.firm-act.org>). Mit über 150 eingeschlossenen Patienten in den ersten 3 Jahren handelt es sich um die bislang größte Studie zum NN-Karzinom. Bundesweit stehen 11 Zentren für den Einschluss von Pa-

Infobox 1

Mehr Informationen zum Thema

Deutsches Nebennierenkarzinomregister

Universitätsklinik Würzburg,

Tel. 0931-201 36 774

<http://www.nebennierenkarzinom.de>

<http://www.firm-act.org>

Deutsche FIRM-ACT-Studienzentren und Ansprechpartner

- **Berlin:** Charité Standort Mitte, Medizinische Klinik m.S. Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie (marcus.quinkler@charite.de), Charité Standort Benjamin Franklin, Abteilung für Endokrinologie, Diabetes und Ernährungsmedizin (mmoehlig@mail.dife.de),
- **Dresden:** Universitätsklinik, Medizinische Klinik und Poliklinik III (stefan.bornstein@uniklinikum-dresden.de),
- **Düsseldorf:** Universitätsklinik, Klinik für Endokrinologie (holger.willenberg@uni-duesseldorf.de),
- **Essen:** Universitätsklinik, Zentrum für Innere Medizin, Klinik für Endokrinologie (stephan.petersenn@uni-essen.de),
- **Halle:** Universitätsklinik für Innere Medizin IV (hans.wolf@medizin.uni-halle.de)
- **Hannover:** Medizinische Hochschule Hannover, Abteilung Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie (leitolf@aol.com),
- **Heidelberg:** Universitätsklinik, Medizinische Klinik und Poliklinik – Innere Medizin I (michael.morcos@med.uni-heidelberg.de),
- **Magdeburg:** Universitätsklinik, Klinik für Endokrinologie und Stoffwechselkrankheiten (silke.klose@medizin.uni-magdeburg.de),
- **Mainz:** Universitätsklinik, I. Medizinische Klinik und Poliklinik (mmweber@uni-mainz.de),
- **München:** Universitätsklinik Innenstadt, Medizinische Klinik (martin.reincke@uni-muenchen.de),
- **Würzburg:** Universitätsklinik, Medizinische Klinik I, Schwerpunkt Endokrinologie (fassnacht_m@medizin.uni-wuerzburg.de, allolio_b@medizin.uni-wuerzburg.de).

SIRAC-Studienzentren und Ansprechpartner

- **Berlin:** Charité Standort Mitte, Medizinische Klinik m.S. Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie (marcus.quinkler@charite.de),
- **Würzburg:** Universitätsklinik, Medizinische Klinik I, Schwerpunkt Endokrinologie (fassnacht-m@medizin.uni-wuerzburg.de).

tienten zur Verfügung (Rekrutierung voraussichtlich bis 2010).

Die in der Onkologie zunehmend eingesetzten monoklonalen Antikörper und Tyrosinkinaseinhibitoren sind möglicherweise auch beim NN-Karzinom eine vielversprechende neue Therapieoption und werden aktuell in ersten Untersuchungen getestet [17]. Im Sommer 2007 ist in Deutschland eine klinische Phase-II-Studie mit dem Tyrosinkinaseinhibitor Sunitinib (SUTENT®) gestartet (sog. SIRAC-Studie: Sunitinib In Refractory Adrenocortical Carcinoma patients progressing platin based cytotoxic chemotherapy).

Eine Übersicht über prospektive Studien zu verschiedenen Chemotherapieregimes beim NN-Karzinom gibt **Tab. 5**.

Follow-up und Prognose

In den ersten 2 Jahren erfolgt zwingend alle 3 Monate ein Restaging mit Bildgebung und Bestimmung der Markerhormone (bei hormonaktiven Tumoren), da eine frühzeitige Operation bei einem Lokalrezidiv oder solitären Metastasen das Überleben verlängern kann. Aber auch nach Ablauf von 2 Jahren besteht ein hohes Rezidivrisiko. Daher sollten mindestens über 5 Jahre regelmäßige Kontrollen erfolgen.

Die Prognose hängt wesentlich vom Tumorstadium ab. Eine Auswertung von 333 Patienten des deutschen Nebennierenkarzinomregisters ergab 5-Jahres-Überlebensraten von 80% in Stadium I, 57% in Stadium II, 40% in Stadium III und nur noch 15% in Stadium IV. Bei metastasiertem NN-Karzinom beträgt das mediane Überleben nach Diagnosestellung auch heute noch <12 Monate. Alter oder Geschlecht scheinen für die Prognose keine Rolle zu spielen. Mit einer eher schlechteren Prognose assoziiert sind eine hohe Mitoserate und der Nachweis einer Gefäßinvasion.

Ausblick

In den letzten Jahren sind bemerkenswerte strukturelle Änderungen initiiert worden, die zu einer verbesserten Sammlung von Daten bei dieser seltenen Erkrankung und einer verbesserten, international aufeinander abgestimmten Betreuung von NN-Karzinom-Patienten führen. In mehreren Ländern (z. B. Frankreich, Deutschland, Italien) wurden zentrale Register zur Erfassung von NN-Karzinom-Patienten eingerichtet; parallel dazu wird in Tumorbanks standardisiert Tumormaterial der erfassten Patienten gesammelt. Durch die zentralen Register werden nicht nur Daten von großen Patientenserien gesichert, sondern auch nationale Standards für die Betreuung der Patienten aufgestellt, und die Rekrutierung für zukünftige Studien wird erleichtert.

Um die nationalen Initiativen untereinander zu vernetzen, wurde das „European Network for the Study of Adrenal Tumors“ (ENSAT) gegründet. Die internationale FIRM-ACT-Studie wird zu einer Standardchemotherapie führen, mit der zukünftige Therapien verglichen werden können. Des Weiteren liefert sie durch die prospektive Erfassung einer großen Zahl von Patienten und durch die strukturierte Sammlung von Tumormaterial die Möglichkeit, die molekularen und klinischen Zusammenhänge besser zu erforschen. Nach Jahren relativ begrenzten Wissenszuwachses geben all diese Entwicklungen Anlass zur Hoffnung, dass nun erstmals systematische Fortschritte in der Therapie des NN-Karzinoms erzielt werden können (**Infobox 1**).

Fazit für die Praxis

Die komplette Resektion des Tumors ist beim NN-Karzinom der ausschlaggebende Faktor für eine möglichst gute Prognose. Bei geringstem Malignitätsverdacht wird eine offene Adrenalectomie unter sorgfältiger Vermeidung einer Verletzung der Tumorkapsel durchgeführt. Das Hormonprofil kann bei einem NN-Karzinom die Operationsstrategie wesentlich beeinflussen und auf besondere postoperative Komplikationen hindeuten, sodass auch bei fehlender Klinik eine endokrinologische Abklärung obligat ist. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung sind idealerweise bereits präoperativ, aber spätestens nach Erhalt der histologischen Diagnose die Anbindung des Patienten an ein spezialisiertes Zentrum und eine weitere Betreuung in Rahmen von Studien sinnvoll (Infobox 1).

Korrespondenzadresse

Dr. S. Johanssen



Schwerpunkt Endokrinologie und Diabetologie, Medizinische Klinik und Poliklinik I, Universitätsklinik Josef-Schneider-Straße 2, 97080 Würzburg
Johanssen_S@medizin.uni-wuerzburg.de

Literatur

1. Abraham J, Bakke S, Rutt A et al. (2002) A phase II trial of combination chemotherapy and surgical resection for the treatment of metastatic adrenocortical carcinoma: Continuous infusion doxorubicin, vincristin, and etoposide with daily mitotane as a P-glycoprotein antagonist. *Cancer* 94(9): 2333–2343
2. Allolio B, Fassnacht M (2006) Clinical review: Adrenocortical carcinoma: clinical update. *J Clin Endocrinol Metab* 91(6): 2027–2037
3. Barzon L, Scaroni C, Sonino N et al. (1999) Risk factors and long-term follow-up of adrenal incidentalomas. *J Clin Endocrinol Metab* 84: 520–526
4. Berruti A, Terzolo M, Sperone P et al. (2005) Etoposide, doxorubicin and cisplatin plus mitotane in the treatment of advanced adrenocortical carcinoma: a large prospective phase II trial. *Endocr Relat Cancer* 12: 657–666
5. Boland GW, Lee MJ, Gazelle GS et al. (1998) Characterization of adrenal masses in unenhanced CT: an analysis of the CT literature. *AJR Am J Roentgenol* 171(1): 201–204
6. Bonacci R, Gigliotti A, Baudin E et al. (1998) Cytotoxic therapy with etoposide and cisplatin in advanced adrenocortical carcinoma. *Reseau Comete IN-SERM. Br J Cancer* 78(4): 546–549
7. Bukowski RM, Wolfe M, Levine HS et al. (1993) Phase II trial of mitotane and cisplatin in patients with adrenal carcinoma. *J Clin Oncol* 11(1): 161–165
8. Decker RA, Elson P, Hogan TF et al. (1991) Eastern Cooperative Oncology Group Study 1879: Mitotane and adriamycin in patients with advanced adrenocortical carcinoma. *Surgery* 110(6): 1006–1013
9. DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C (2004) World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of endocrine organs. Lyon, France; IARC Press
10. Fassnacht M, Hahner S, Polat B et al. (2006) Adjuvant radiation therapy of the tumor bed prevents local recurrences in adrenocortical carcinoma. *Exp Clin Endocrinol Diabet* 114(Suppl 1): 17
11. Fassnacht M, Kenn W, Allolio B (2004) Adrenal tumours: how to establish malignancy? *J Endocrinol Invest* 27: 387–399
12. Grumbach MM, Biller BM, Braunstein GD et al. (2003) Management of the clinically inapparent adrenal mass („incidentaloma“). *Ann Intern Med* 138: 424–429
13. Hahner S, Fassnacht M (2005) Mitotane for adrenocortical carcinoma treatment. *Curr Opin Investig Drugs* 6: 386–394
14. Hennings J, Lindhe Ö, Bergström M et al. (2006) [11C]Metomidate positron emission tomography of adrenocortical tumors in correlation with histopathological findings. *J Clin Endocrinol Metab* 91: 1410–1414
15. Honigschnabl S, Gallo S, Niederle B et al. (2002) How accurate is MR imaging in characterisation of adrenal masses: update of a long-term study. *Eur J Radiol* 41:113–122
16. Khan TS, Imam H, Juhlin C et al. (2000) Streptozocin and o,p'DDD in the treatment of adrenocortical cancer patients: long-term survival in its adjuvant use. *Ann Oncol* 11:1281–1287
17. Kirschner LS (2006) Emerging treatment strategies for adrenocortical carcinoma: a new hope. *J Clin Endocrinol Metab* 91: 14–21
18. Koschker AC, Fassnacht M, Hahner S et al. (2006) Adrenocortical carcinoma: Improving patient care by establishing new structures. *Exp Clin Endocrinol Diab* 114(45): 45–51
19. Lebouilleux S, Dromain G, Bonniaud G et al. (2006) Diagnostic and prognostic value of 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in adrenocortical carcinoma: a prospective comparison with computed tomography. *J Clin Endocrinol Metab* 91: 920–925
20. Lee JE, Berger DH, el-Naggar AK et al. (1995) Surgical management, DNA content, and patient survival in adrenal cortical carcinoma. *Surgery* 118: 1090–1098
21. NCI (1981) Surveillance, epidemiology and end results: incidence and mortality data 1973–77. Bethesda, Maryland, National Cancer Institute
22. Saeger W (2000) Histopathological classification of adrenal tumours. *Eur J Clin Invest* 30(Suppl 3): 58–62
23. Schlumberger M, Brugieres L, Gicquel C et al. (1991) 5-Fluorouracil, doxorubicin, and cisplatin as treatment for adrenal cortical carcinoma. *Cancer* 67(12): 2997–3000
24. Schteingart DE, Doherty GM, Gauger PG et al. (2005) Management of patients with adrenal cancer: recommendations of an international consensus conference. *Endocr Relat Cancer* 12: 667–680
25. Terzolo M, Angeli A, Fassnacht M et al. (2007) Adjuvant mitotane treatment in patients with adrenocortical carcinoma. *N Engl J Med* 356(23): 2372–2380
26. van Slooten H, van Oosterom AT (1983) CAP (cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin) regimen in adrenal cortical carcinoma. *Cancer Treat Rep* 67(4): 377–379
27. Weiss LM, Medeiros LJ, Vickery AL Jr. (1989) Pathologic features of prognostic significance in adrenocortical carcinoma. *Am J Surg Pathol* 13(3): 202–206
28. Williamson SK, Lew D, Miller GJ et al. (2000) Phase II evaluation of cisplatin and etoposide followed by mitotane at disease progression in patients with locally advanced or metastatic adrenocortical carcinoma: A Southwest Oncology Group Study. *Cancer* 88(5): 1159–1165

 Springer Medizin Podcast 



- Kongressnews
- Spannendes aus der Welt der Medizin
- Interviews

Einfach zuhören!

Jetzt kostenlos downloaden unter
www.springer.de/podcast