

W. Arlt / M. Reincke / W. Winkelmann / B. Allolio
Klinik und Therapie des Nebennierenrindenzinoms 2000

Serie: Diabetes

P. Nietsch
So wirken Antidiabetika 2407

Klinik und Praxis

P. Leskow
Langzeittherapie von Hypertonie und Diabetes:
Wie bewährt sich der ACE-Hemmer Ramipril? 2411

H. Raichle
Beinbeschwerden bei Jugendlichen:
Auch an ein Entsprant der A. poplitea denken! 2415

F. Hofmann
Immunglobuline — Wie helfen sie bei rezidivierenden Infekten? 2419

Reviews 2368

Serie: Psychiatrie

F. Reimer / D. Lorenzen
Moderne Psychiatrie gestern und heute 2371

Interview

Th. Gheorghiu
Reisediarrhoe: Oft mehr als eine unangenehme Begleiterscheinung 2373

Praxis: Plastische Therapie

Vermehrte Infektanfälligkeit: Denken Sie an Silikon-Implantate! 2423

Impressum 2424

Titelbild

Die γ -förmigen Antikörper sind innen an die Teströhrchen fixiert. Fügt man Körperflüssigkeit hinzu, bindet sich nur der nachzuweisende Stoff (Kugeln) an die entsprechenden Antikörper. Ein leicht radioaktiver monoklonaler Antikörper bindet sich ebenso an. Foto: Hoechst AG

Basistherapie bei Immunschwäche

Unizink®

Unizink® -Ampullen (6,0 mg Zink)
Unizink® 50-Filmtabletten (9,9 mg Zink)

Therapiegerecht dosierbar
— Kostengünstig —

Zusammensetzung: Eine magensaftresistente Filmtablette Unizink® 50 enthält 50 mg Zink-bis-(DL-hydrogenaspartat) entsprechend 0,15 mmol Zn^{2+} (= 9,9 mg Zn). Eine Ampulle (10 ml) Unizink Injektionslösung zur i. v.-Applikation enthält 30 mg Zink-bis-(DL-hydrogenaspartat) entsprechend 0,1 mmol Zn^{2+} (= 6,0 mg Zn).
Indikationen: bei Zinkmangel und solchen Krankheitserscheinungen, die durch Zinkzufuhr beseitigt oder gebessert werden, wie Acrodermatitis enteropathica, Wundheilungsstörungen, pustulöse Dermatitis, pathologische Hauteffloreszenzen bei Schwangeren, Akne vulgaris, Wachstumsstörung, Hypogonadismus, Oligozoospermie, Potenzstörungen, Anämie, Geruchs- und Geschmacksverminderung, Intentionstremor, Ataxie, Leiftargie, Nachtblindheit, Anorexie, verminderte Immunantwort, Arthritiden, Kollagenosen, Alopecia areata, zur ergänzenden Behandlung bei Diabetes mellitus, bei Morbus Crohn, bei der Therapie mit Thiazid-Diuretika, Chelatbildnern und ACE-Hemmern. Bei schweren Formen des Zinkmangels empfiehlt sich die einleitende Behandlung mit Unizink-Ampullen.
Verträglichkeit: Unter Beobachtung der Dosierungsrichtlinien sind Nebenwirkungen nicht zu erwarten. Bei Überdosierung können Metallgeschmack auf der Zunge, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Erbrechen und Diarrhöen auftreten. **Gegenanzeigen:** Akutes Nierenversagen, schwere Nierenparenchymschäden.
Dosierung: Parenteral 10-30 ml täglich, oral 2 x 1 - 3 x 1 Filmtablette täglich. **Darreichungsformen, Packungsgrößen und Preise:** Magensaftresistente Filmtabletten in Packungen zu 50 Filmtabletten (N2) DM 16,26, 100 Filmtabletten (N3) DM 30,62, Packung mit 5 Ampullen DM 16,29, Packung mit 25 Ampullen DM 66,98. Stand bei Drucklegung.

W. Arlt / M. Reincke / W. Winkelmann /
B. Allolio

Medizinische Universitätsklinik II
und Poliklinik der Universität zu Köln
(Direktor: Prof. Dr. W. Kaufmann)

Klinik und Therapie des Nebennierenrindenzarzinoms

Erfahrungen mit 10 Patienten und vergleichende Literaturübersicht

Kurzfassung: Das Nebennierenrindenzarzinom ist ein seltener Tumor mit ungünstiger Prognose. Es wird über Erfahrungen mit 10 Patienten berichtet. Frühzeichen der Erkrankung waren unspezifisch und nur ein Patient zeigte tumortypische Allgemeinsymptome. Zur Diagnose führten bei den 6 funktionell aktiven Karzinomen die Auswirkungen der Hormonüberproduktion (Cushing-Syndrom, Virilisierung, Feminisierung), bei den 4 inaktiven Tumoren erst die durch die große abdominelle Raumforderung verursachten Schmerzen. Bei 6 von 10 Patienten waren zum Zeitpunkt der Diagnose bereits Metastasen nachweisbar. Die Überlebenszeit wurde im wesentlichen durch den Verlauf der Metastasierung bestimmt, die bei den 4 initial metastasenfren Patienten 3 bis 13 Monate postoperativ auftrat. Der Einsatz von o,p'DDD führte bei keinem der 7 damit therapierten Patienten zu einem Tumorrückgang, aber zu erheblichen gastrointestinalen Nebenwirkungen. Durch eine Therapie mit Suramin konnten wir in einem Fall eine vollständige Remission multipler Lungenmetastasen erreichen. Insgesamt empfehlen wir den Beginn einer o,p'DDD-Therapie unmittelbar nach Diagnosestellung. Es sollte ein möglichst radikaler operativer Primäreingriff gefolgt von einer lokalen Bestrahlung des Tumorbettes durchgeführt werden. Bei Progredienz oder Neuauftreten von Metastasen unter o,p'DDD kann ein Versuch mit einer Polychemotherapie (z. B. Carboplatin, Etoposid) und/oder einer palliativen Strahlentherapie unternommen werden. Die Suramintherapie hat derzeit noch experimentellen Charakter.

Summary: Adrenocortical carcinoma is a rare malignancy with bad prognosis. We report on our experiences with 10 patients. Early signs of the disease were uncharacteristic and only one patient presented with symptoms generally typical for cancer. In the cases of the 6 functionally active tumors the effects of the excessive hormone production (Cushing's syndrome, virilization, feminization) lead to diagnosis, the 4 non-functioning tumors became only obvious by the pain caused by the already great abdominal tumor mass. In 6 out of 10 patients metastases were detectable at time of diagnosis. Survival was closely related to the onset of metastases which occurred 3 to 13 months after surgery in the 4 patients initially free of metastases. The use of o,p'DDD lead in none of the 7 patients treated with it to a tumor regression but to notable gastrointestinal side effects. By using suramin we could achieve in one patient the complete remission of multiple lung metastases. In conclusion we recommend the initiation of o,p'DDD-therapy directly after diagnosis. A surgery as extensive as possible should be performed followed by local irradiation of the tumor bed. In case of progressive disease during o,p'DDD-therapy a trial with a cytotoxic chemotherapy (e.g. Carboplatin and Etoposide) and/or a palliative radiation therapy might be undertaken. Suramin therapy still bears experimental character at the moment.

→ Schlüsselworte

Nebennierenrindenzarzinom, o,p'DDD,
Polychemotherapie, Suramin

Das Nebennierenrindenzarzinom ist eine Geschwulst von hoher Malignität und niedriger Inzidenz. Man rechnet auf 1,7 Millionen Einwohner mit einer Neuerkrankung jährlich [22]. Bei Diagnosestellung befinden sich die Patienten überwiegend schon in einem fortgeschrittenen Stadium, so daß meist nicht mehr kurativ reseziert werden kann. Bei Metastasennachweis kommt therapeutisch üblicherweise die adrenotoxische Substanz o,p'DDD zum Einsatz, die Bergenstal et al. [5] 1960 in die Behandlung eingeführt haben. In seltenen Fällen ist damit eine anhaltende Remission erreicht worden [4], die Mehrzahl der Patienten spricht nicht darauf an. Auch konnte für die o,p'DDD-Therapie keine signifikante Lebensverlängerung nachgewiesen werden und die Qualität des Überlebens wird durch die gastrointestinale Toxizität der Substanz stark gemindert.

Die zehn vorgestellten Patienten

In unserer Klinik sind im Zeitraum von 1970 bis 1988 10 Patienten mit Nebennierenrindenzarzinom behandelt worden (Tab. 1). 5 Patienten sind bei uns sowohl diagnostiziert als auch therapiert worden, die anderen wurden auswärtig vordiagnostiziert und -operiert und zur medikamentösen Therapie bei erfolgter Metastasierung übernommen. Über Patient 6 (Tab. 1) haben wir bereits im Rahmen einer Kasuistik berichtet [1].

Bei den 8 operierten Patienten wurde das Vorliegen eines Nebennierenrindenzarzinoms histopathologisch gesichert. Die Diagnose bei

den beiden nicht operierten Patienten wurde nach den Ergebnissen der endokrinen Funktionsuntersuchungen und der radiologischen Diagnostik inklusive Angiographie gestellt. Als endokrin aktiv wurden die Tumoren angesehen, wenn mehrfach eine Erhöhung von Nebennierenrindenhormonen im Serum nachgewiesen werden konnte, die nicht durch Dexamethason suppressierbar war.

Allgemeine klinische Daten

Altersverteilung

Die Patienten waren bei Diagnosestellung zwischen 32 und 70 Jahren alt (Tab. 1). In der Literatur sind Patienten aller Altersstufen bis hin zum Neugeborenen erwähnt. Hutter und Kayhoe [15] beschreiben eine Bevorzugung der 4.—6. Lebensdekade, die sich auch bei unseren Patienten findet: 8 von 10 Patienten lagen in diesem Altersbereich (Abb. 1).

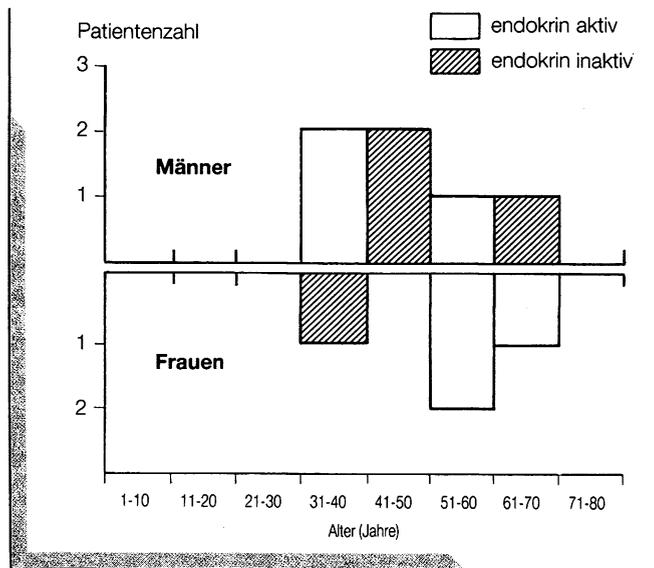
Geschlecht

Das Geschlechterverhältnis unseres Patientenkollektivs entspricht mit 6 Männern zu 4 Frauen den Ergebnissen amerikanischer Krebsstatistiken [15]. In der Literatur sind hingegen deutlich mehr Frauen als Männer dokumentiert [15, 28]. Bei den nicht funktionellen Tumoren wird allerdings übereinstimmend ein Überwiegen der Männer beschrieben [8, 19], was sich auch bei uns findet (3 : 1; s. Abb. 1).

Das Überwiegen der Frauen in der Literatur beruht sicher auch darauf, daß die Mehrzahl der endokrin aktiven Tumoren Glukokortikoide und/oder Androgene produziert. Hirsutismus und andere Virilisierungserscheinungen werden aber klinisch nur bei Frauen wahrgenommen.

So war unter unseren Patienten auch ein Mann mit tumorbedingter Androgenerhöhung (Pat. 10, Tab. 1). Klinisch auffällig geworden

Abbildung 1
Alter, Geschlecht und endokrine Aktivität bei Patienten mit Nebennierenrindenzinrom (n = 10)



Das Nebennierenrindenzinrom ist ein seltener Tumor beider Geschlechter und aller Altersstufen, der nach symptomarmen Beginn meist erst im fortgeschrittenen Stadium durch Hormonüberproduktion oder lokale Verdrängungserscheinungen auffällig wird.

war er durch eine transiente Gynäkomastie und die Ausprägung eines Cushingoids als Folgen einer gleichzeitig bestehenden Glukokortikoid- und Östrogenüberproduktion.

Relevante Begleiterkrankungen

Bei keinem unserer Patienten ergab sich ein Anhalt für das Vorliegen eines Zweitmalignoms.

Tabelle 1 Daten der vorgestellten zehn Patienten mit Nebennierenrindenzinrom

Patient Nr.	G	Alter	Tumorsteroid			Stadium (Macfarlane/Sullivan) bei Diagnosestellung	OP	Symptom-Diagnose-Abstand [Monate]	ÜZ ab Diagnose
			GC	Andr.	Östr.				
1	M	38	+			4	+	9	5
2	W	51	+			4	-	21	42
3	M	62				4	+	6	8
4	M	60	+			4	-	8,5	4,5
5	W	70	+	+		2	+	14,5	19
6	M	45				3	+	<1	26
7	W	32				4	+	7	7
8	W	57		+		2	+	9	9,5
9	M	50				3	+	<1	33
10	M	32	+	+	+	4	+	10	16

G = Geschlecht, M = Männlich, W = Weiblich;
GC = Glucocorticoide, Andr. = Androgene, Östr. = Östrogene;
ÜZ = Überlebenszeit;
Symptom-Diagnose-Abstand = Zeitraum zwischen dem erstmaligen Auftreten tumorbedingter Symptome und der Diagnosestellung

Nebennierenrindenzarzinom

Bei Patient 6 wurde im Rahmen der endokrinologischen Funktionsdiagnostik ein 21-OH-Mangel festgestellt [16], der bis dahin nicht erkannt worden war. Das Auftreten von Nebennierenrindentumoren (Adenome als auch Karzinome) bei Patienten mit diesem Enzymdefekt, der mit einer kongenitalen adrenalen Hyperplasie verbunden ist, wurde mehrfach beschrieben [3, 25, 29].

Da beide Erkrankungen seltene Ereignisse darstellen (1 Erkrankung auf 1 700 000 bzw. 7000 Einwohner) ist diese Koinzidenz ein diskutierenswerter Hinweis zur Pathogenese des Nebennierenrindenzarzinoms.

Klinisches Erscheinungsbild

Endokrine Aktivität

Alle 6 Patienten mit endokrin aktiven Tumoren litten unter einem Cushing-Syndrom (Tab. 1), das auch allgemein häufigstes Korrelat

Tabelle 2 Tumorstadien-Einteilung nach Macfarlane/Sullivan (28)

Stadium	TNM-Klassifikation
1	T1 NO MO
2	T2 NO MO
3	T3 NO MO oder T1-3 N1 MO
4	T1-3 NO-1 M1

T1 = Tumor < 5 cm; T2 > 5 cm; T3 = lokal infiltrierend;
N1 = regionaler Lymphknotenbefall; M1 = Fernmetastasen

der tumorbedingten Steroidproduktion ist [15, 8]. Ein Androgenexzess fand sich bei 2 Patienten. Das Verhältnis Cushing-Syndrom zu Virilisierung betrug bei unseren Patienten 3 zu 1, was dem Verteilungsmuster in größeren Serien entspricht [15]. Die tumorbedingte Östrogenüberproduktion bei Patient 10 stellt eine wesentlich seltene Manifestationsform dar [9]. Vereinzelt wurde auch über Aldosteron-produzierende Karzinome berichtet [2].

Angaben über den Anteil der endokrin inaktiven Tumoren — in unserer Serie 4 von 10 — schwanken zwischen 34% [15] und 66% [22]. Eine genauere Festlegung wird prinzipiell dadurch erschwert, daß in vielen Übersichtsarbeiten nur solche Tumoren als endokrin aktiv klassifiziert wurden, die mit klinischen Zeichen einer Hormonüberproduktion einhergingen. Ein Teil der Karzinome produziert aber meßbar Hormone, ohne Symptome zu verursachen.

Bei endokrin aktiven und inaktiven Tumoren handelt es sich also nicht um zwei grundsätzlich verschiedene Typen des Nebennierenrindenzarzinoms, sondern um Tumorgewebe mit graduell unterschiedlicher Kompetenz zur Steroidproduktion.

Symptomatik: Charakteristisch ist der unmerkliche Beginn der Erkrankung

Im Vordergrund der zur Diagnose führenden Symptomatik standen bei den endokrin aktiven Tumoren die klinischen Folgen des Steroidexzesses, bei den endokrin inaktiven die Zeichen der lokalen Ausbreitung und Größenzunahme des Tumors (Tab. 3). Dies waren vor allem Schmerzen oder Druckgefühle, meist im Oberbauch oder Rücken lokalisiert.

Charakteristisch für beide Tumorformen ist der unmerkliche Beginn der Erkrankung. So zeigte nur ein einziger der 10 Patienten tumor-typische Allgemeinsymptome wie Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust. Bei 5 Patienten lag die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BKS) bei der Erstuntersuchung im Normbereich (4–7 mm nach 1 h), bei den anderen 5 war sie mäßiggradig erhöht (20–24 mm nach 1 h), wobei auffällt, daß von den 6 bei Diagnosestellung bereits Metastasen aufweisenden Patienten nur eine Patientin eine BKS-Erhöhung zeigte.

Frühsymptome der Erkrankung wie Rückenschmerzen oder

Tabelle 3 Klinische Symptomatik

I. Endokrin aktive Tumoren		n = 6
A mit Glucocorticoidexzess (Cushing-Syndrom)		n = 6
1) Frühsymptome:	4/6	
Gewichtszunahme	3/6	
Rückenschmerzen	1/6	
2) Spätsymptome:	6/6	
akzelerierte Hypertonie	5/6	
Ödeme	4/6	
Adynamie, Schwäche	3/6	
Diabetes mellitus	3/6	
B mit Androgenexzess (Virilisierung)		n = 2
Hirsutismus	1/2	
Absinken der Stimmlage	1/2	
C mit Östrogenexzess (Feminisierung)		n = 1
Gynäkomastie	1/1	
II. Endokrin inaktive Tumoren		n = 4
1) Frühsymptome:	2/4	
Rückenschmerzen	1/4	
Tumor-Allgemeinsymptome (Fieber, Gewichtsverlust)	1/4	
2) Spätsymptome:	4/4	
abdominelle Schmerzen	4/4	
u./o. Druckgefühl	1	
Ödeme	1/4	

Gewichtszunahme, fehlten entweder oder waren relativ unspezifisch. Zwischen diesen Frühzeichen und dem Auftreten bedrohlicher, letztlich zur Diagnose führender Symptome, wie Blutdruckkrisen, Ödeme oder abdominelle Schmerzattacken, lag ein für die Prognose sicherlich mitentscheidender Zeitraum von durchschnittlich 10,5 Monaten (12 Monate bei den endokrin aktiven, 6,5 bei den endokrin inaktiven Tumoren). Hutter und Kayhoe fanden in ihrer Serie einen Zeitraum von im Mittel 8,5 Monaten zwischen erstmaligem Auftreten von Symptomen und der Diagnosestellung [15].

Erkrankungsstadium und operative Primärtherapie

Stadieneinteilung und Tumorgöße

Der initial klinisch stumme Verlauf trägt sicherlich auch dazu bei, daß sich die Patienten bei der Diagnosestellung meist in einem fortgeschrittenen Stadium befinden. So konnten 6 von 10 Patienten erst im metastasierten Stadium diagnostiziert werden (Stadium 4 nach Macfarlane/Sullivan, s. Tab. 2). Bei den anderen 4 war der Tumor größer als 5 cm (Stadium 2, bzw. Stadium 3 bei lokaler Infiltration).

Bei Patient 5 war allerdings initial sonographisch ein 3 x 2 cm großer Tumor beschrieben worden, was einem Stadium 1-Tumor entspricht. Dieser Tumor wurde jedoch als Nebennierenadenom angesehen und im Verlauf bei medikamentöser Therapie in relativ großen Abständen kontrolliert. Dabei zeigte sich 10 Monate nach der Erstbeschreibung ein 6 x 8 cm großer Tumor und die pathologische Beurteilung nach der 6 Wochen später durchgeführten Operation ergab ein 12,5 x 11,8 cm großes Nebennierenrindenzarzinom.

Auch bei der palliativen Resektion eines bereits metastasierten Karzinoms (Pat. 4) fand sich lediglich ein 2 x 2 x 4,5 cm großer Tu-

Aktuelles Therapiekonzept des Nebennierenrindenzarzinoms

Unmittelbar nach Diagnosestellung sollte mit einer o,p'DDD-Therapie begonnen werden, wobei Serumspiegel > 15 µg/ml anzustreben sind. Die Patienten sollten so schnell wie möglich der Operation zugeführt werden. Im Stadium 1 besteht diese aus einer Adrenalektomie, im Stadium 2 und 3 aus Adrenalektomie und ggf. Nephrektomie bis hin zu en bloc-Resektionen des betroffenen Quadranten bei lokaler Tumordinvasion. Im Stadium 4 sollte eine möglichst umfangreiche Verkleinerung des Tumors erfolgen, eventuell verbunden mit der Resektion isolierter Metastasen.

Postoperativ soll das Tumorbett mit 50 Gy über 4 Wochen bestrahlt werden, im Stadium 4 kann das Bestrahlungsfeld evtl. ausgedehnt werden. Die präoperativ begonnene o,p'DDD-Therapie sollte bei Verträglichkeit postoperativ fortgeführt werden; bei Stadium 1-Patienten kann 6 Monate postoperativ bei fehlendem Metastasennachweis ein Absetzen der Therapie erwogen werden. Eine engmaschige Tumornachsorge ist erforderlich.

Bei Tumorprogression, Neuauftreten von Metastasen oder Unverträglichkeitsreaktionen während der o,p'DDD-Therapie kann eine Polychemotherapie erwogen werden (z. B. eine Kombination von Carboplatin und Etoposid).

Suramin ist zur Zeit noch als eine experimentelle Therapiemöglichkeit anzusehen.

Eine Bestrahlung kann adjuvant bei Tumorgewebe im Bauchraum und insbesondere bei Knochenmetastasen eingesetzt werden.

Zur Durchführung dringend notwendiger kontrollierter Therapiestudien ist eine zentrale Erfassung aller Patienten mit dieser seltenen Erkrankung erforderlich.

mor. Dies weist darauf hin, daß prinzipiell auch bei Nebennierentumoren, die kleiner als 5 cm sind, ein Malignom in Erwägung gezogen werden muß.

Insgesamt zeigte sich bei der postoperativen Größenbeurteilung der Tumoren, daß die endokrin inaktiven mit Durchmessern zwischen 8,5 und 17 cm und einem Gewicht zwischen 850 und 978 g annähernd doppelt so groß wie die endokrin aktiven waren (4–8 cm Durchmesser, 450–550 g Gewicht). Diese Tatsache wurde klinisch dadurch belegt, daß sich 3 der inaktiven Tumoren bei der Aufnahmeuntersuchung palpatorisch als Resistenzen erfassen ließen, aber kein einziger der endokrin aktiven. In größeren Serien fanden sich palpable Tumoren bezogen auf alle Nebennierenrindenzarzi-

me zwischen 28,6% und 50% [8, 10, 22, 28], bei der alleinigen Betrachtung von endokrin inaktiven Tumoren zwischen 55% und 77% [7, 19].

Operation

8 von 10 Patienten wurden operiert, die Stage 2 und 3 - Patienten unter kurativer Zielsetzung, die Stage 4 - Patienten unter palliativem Aspekt. Die Operation hat signifikante Auswirkungen auf die Überlebenszeit und sollte kurativ möglichst radikal bis hin zu en bloc-Resektionen erfolgen [32]. Macfarlane [21] gibt als durchschnittliche Überlebenszeit für nicht operierte Patienten 3 Monate an; der Patient mit der insgesamt kürzesten Überlebenszeit unserer Serie (4,5 Monate) war nicht operiert worden.

Tabelle 4 Prädilektionsorte der Metastasierung (Angaben in [%])

Lokalisation	unsere Serie (1988) n = 10	Didolkar et al. [8] (1981) n = 31	King und Lack [18] (1979) n = 29	Hutter und Kayhoe [15] (1966) n = 127
Leber	80	42	93	44
Lunge	60	71	79	53
Lymphknoten	40	68	73	18
Peritoneum	30	24	79	16
Pleura	20	10	—	5
Skelett	—	24	24	7
Gehirn	—	10	10	4
Nebenniere	—	16	7	—
Niere	—	—	10	2

Verlauf

Metastasierung

Der postoperative Verlauf war in allen Fällen von rasanter Metastasierung gekennzeichnet. Die 4 intraoperativ als Stage 2 und 3 klassifizierten Patienten erlebten bis zur erstmaligen Feststellung von Metastasen krankheitsfreie Intervalle von 3 bis 13 Monaten.

Metastasen und Lokalrezidive entwickeln sich, wenn nicht schon initial vorhanden, regelhaft kurze Zeit nach der Tumorresektion, so daß das Überleben im wesentlichen vom Erfolg der adjuvanten Therapie abhängt.

Der operativen Primärtherapie sollte eine Tumorbettbestrahlung angeschlossen werden.

Operative Primärtherapie erscheint also sicherlich auch palliativ sinnvoll. Eine Verringerung der Tu-

mormasse setzt die mechanische Beeinträchtigung durch den Tumor herab, mindert durch die Reduktion des steroidproduzierenden Gewebes die Auswirkungen des Hormonexzesses und schafft auch bessere Ausgangsbedingungen für adjuvante Therapieformen.

Fernmetastasen traten am häufigsten in Leber und Lunge auf und mündeten final meist in Pleura- bzw. Peritonealkarzinose (Tab. 4).

7 der 8 operierten Patienten entwickelten ein Lokalrezidiv. Der einzige Patient ohne Lokalrezidiv war gleichzeitig mit der Adrenalektomie nephrektomiert worden und hatte eine postoperative Tumorbettbestrahlung von 40 Gy erhalten, was bei den anderen 7 nicht der Fall war.

King und Lack [18] beschreiben 4 Patienten mit Stage 2-Tumor, die nach vermuteter vollständiger Tumorresektion direkt postoperativ über 4 Wochen Tumorbettbestrahlungen von 42 bis 55 Gy erhielten. Alle 4 Patienten überlebten länger als 5 Jahre.

Patientin 8, der primär ein endokrin aktiver Stage 2-Tumor entfernt worden war, stellte sich 3 Monate postoperativ mit einem riesigen, palpablen Lokalrezidiv ohne endokrine Aktivität vor, das nicht mehr reseziert werden konnte.

Angesichts des raschen Auftretens von Metastasen nach der Operation, stellt sich die Frage, ob der Eingriff durch die mechanische Manipulati-

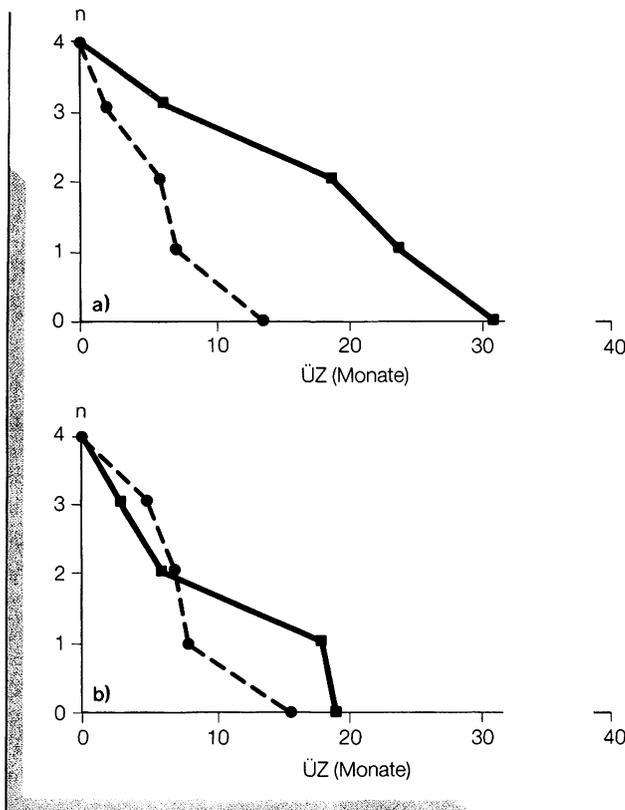


Abbildung 2
Überlebenszeiten ab Operation (Abb. 2a) und ab Metastassennachweis (Abb. 2b) bei Patienten (n=8) mit (● - - ●) und ohne (■ — ■) Metastasen bei Diagnosestellung

on nicht einen die Metastasierung vorantreibenden Effekt besitzt. Dies läßt einen präoperativen Beginn der Therapie mit o,p'DDD sinnvoll erscheinen.

Überleben

Bei den Überlebenszeiten war kein Trend in Abhängigkeit von Geschlecht, Alter oder funktioneller Tumoraktivität ersichtlich.

In der Literatur sind mehrfach bessere Überlebenschancen für weibliche jüngere Patienten mit endokrin aktiven Tumoren beschrieben worden [8, 15, 32].

Die Überlebenszeiten der operierten Patienten (Abb. 2 a) unterschieden sich aber in Abhängigkeit von dem Vorhandensein von Metastasen am Operationstermin. Bezogen auf den Zeitpunkt der erstmaligen Diagnose einer Metastasierung existierte praktisch kein Unterschied im Überleben zwischen den Patienten mit und ohne Metastasen bei Durchführung der Operation (Abb. 2 b). Dies ist ein Hinweis darauf, daß die therapeutische Beeinflussung der Metastasierung den für eine Verlängerung der Überlebenszeiten entscheidenden Faktor darstellt.

Nichtoperative Therapie

o,p'DDD, eine vom DDT abgeleitete adrenolytische Substanz

7 von 10 Patienten erhielten beim Nachweis von Metastasen o,p'DDD (Lysodren). Eine Patientin (Pat. 2) zeigte unter dieser Therapie eine endokrine Besserung, aber fortschreitendes Tumorwachstum und überlebte insgesamt 42 Monate. Keiner der anderen Patienten sprach auf o,p'DDD an. Alle litten unter der starken gastrointestinalen Toxizität der Substanz (Tab. 5).

o,p'DDD ist eine vom DDT abgeleitete adrenolytische Substanz,

Tabelle 5 Behandlungsergebnisse der o,p'DDD-Therapie

Autoren		Tumorregression [%]	Nur endokrine Besserung [%]	Gastrointestinale Toxizität [%]
Bergental et al. [5]	(1960) n = 18	39	39	100
Hutter/Kayhoe [14]	(1966) n = 50	34	36	78
Hoffmann/Mattox [13]	(1972) n = 14	29	14	100
Lubitz et al. [20]	(1973) n = 75	61	24	83
Hajjar et al. [10]	(1975) n = 10	10	40	66
van Slooten et al. [30]	(1984) n = 34	24	9	100
unsere Serie	(1988) n = 10	0	14	86

die erstmals 1960 klinisch eingesetzt worden ist [5] und seitdem routinemäßig beim metastasierten Nebennierenrindenzarzinom Verwendung findet. Neuere Studien [13, 10, 31] melden Zweifel an den Erfolgsquoten der ersten Untersuchungen [14, 20] an. Sie fanden wesentlich geringere Tumoransprechquoten, aber weiterhin hohe Nebenwirkungsraten (Tab. 5). Dauerhafte Remissionen werden nur sporadisch berichtet [4] und größere Studien konnten bisher keine signifikante Lebensverlängerung durch o,p'DDD nachweisen [14].

Adjuvante Therapie: Neben einer evtl. schon präoperativ begonnenen o,p'DDD-Therapie kann die Durchführung einer Strahlen- und/oder Chemotherapie erwogen werden.

Die o,p'DDD-Therapie sollte an den Serumkonzentrationen der Substanz orientiert durchgeführt werden, da van Slooten et al. [30] eine enge Korrelation zwischen Tumorsprache und Serumspiegel nachweisen konnte.

Strahlentherapie

Das Nebennierenrindenzarzinom ist mehrfach als radioresistent bezeichnet worden [14, 21]. Tab. 6 zeigt das Ergebnis dreier Studien, in denen der Effekt einer Bestrahlung im Vergleich zu o,p'DDD untersucht worden ist.

Percarpio und Knowlton [24] erreichten unter palliativer Bestrahlung bei 4 von 14 Patienten einen partiellen Tumorrückgang und bei 8 von 14 eine Schmerzlinderung, ähnliche Ergebnisse der Bestrahlungstherapie sind mehrfach dokumentiert [7, 18].

Tabelle 6 Vergleich verschiedener Behandlungsmethoden in Bezug auf die Tumorregression — Ergebnisse dreier Studien

Autoren	o,p'DDD		Strahlentherapie		Systemische Zytostatikatherapie	
	n	Tumorregression	n	Tumorregression	n	Tumorregression
Didolkar et al. [8]	(1981) 28	11%	10	40%	—	—
Henley et al. [12]	(1983) 24	25%	10	40%	5	40%
Nader et al. [22]	(1983) 47	19%	9	22%	28	12%

Nebennierenrindenzinon

Es ist auch eine komplette Remission unter Kombinationstherapie aus Radiatio und einer Polychemotherapie beschrieben worden [19].

Chemotherapie: bisher nur wenige Erfahrungen

Mit zytostatischer Polychemotherapie wurden bisher nur in geringem Umfang Erfahrungen gesammelt.

Eine synergistische Wirkung von o,p'DDD und 5-Fluorouracil ist am Fall einer so therapierten Patientin mit anhaltender Vollremission diskutiert worden [23].

Einige Berichte weisen auf die Wirksamkeit von Cyclophosphamid und Doxorubicin hin [11, 30], mehrmals wurden objektive Tumorregressionen unter Cisplatin erreicht [6].

Johnson [17] berichtete über 2 partielle Remissionen bei 2 Patienten,

die mit Cisplatin und Etoposid behandelt worden waren. Pat. 9 unserer Serie erreichte unter einer Polychemotherapie mit dem nebenwirkungsärmeren Carboplatin und Etoposid einen Stillstand der Metastasierung über 5 Monate, verbunden mit einer klinischen Verbesserung seines Zustandes.

Suramin

An unserer Klinik wurde erstmals vor 2 Jahren ein Therapieversuch mit Suramin unternommen [1].

Das Wirkprofil von Suramin, einer seit 60 Jahren zur Behandlung der Schlafkrankheit eingesetzten Substanz, war kurz zuvor im Rahmen der AIDS-Forschung erneut untersucht worden. Dabei fiel eine selektiv adrenotoxische Wirkung auf, die sich auch im Tiermodell bestätigte.

Bei unserem Patienten zeigte sich unter Therapie mit Suramin 8

Wochen nach Behandlungsbeginn eine fast vollständige Rückbildung multipler Lungenmetastasen.

Stein et al. [27] fanden ebenfalls 2 partielle Remissionen unter Suramintherapie bei 10 Patienten mit ausbehandeltem Nebennierenrindenzinon.

Hinsichtlich Wirkmechanismus, Pharmakokinetik und Toxizität sind noch viele Fragen offen.

Der therapeutische Wert von Suramin beim Nebennierenrindenzinon bedarf noch der genaueren Festlegung.

Priv.-Doz. Dr. med. B. Allolio, Medizinische Klinik II und Poliklinik der Universität, Joseph-Stelzmann-Str. 9, 5000 Köln 41

Zusammensetzung: 1 Tablette enthält: Chininsulfat 2 H₂O 260 mg, Theophyllin-Ethylendiamin H₂O-frei 195 mg. **Anwendungsgebiete:** Zur Verhütung und Behandlung nächtlicher Wadenkrämpfe, einschließlich solcher Krampfstörungen in den Beinen, die in Verbindung mit Zuckerkrankheit, Krampfadern, Venenentzündungen, Arteriosklerose, Gelenkerkrankungen und verschiedenartigen Fußverformungen auftreten. **Gegenanzeigen:** Schwangerschaft, Überempfindlichkeit, Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenasemangel, Myasthenia gravis (Muskelschwäche). Es soll bei bekannten Ohrgeräuschen (Klingen in den Ohren; Tinnitus) und Vorschädigungen des Sehnervs nicht angewendet werden. **Nebenwirkungen:** Zu Nebenwirkungen kann es besonders bei Überdosierung bzw. individueller Überempfindlichkeit kommen. Die Einnahme von Theophyllin-Ethylendiamin und Chinin kann in vereinzelten Fällen zu Magen-Darmstörungen mit Übelkeit, Erbrechen und Durchfällen führen. Chinin kann in Einzelfällen Ohrensausen, Schwindel und Überempfindlichkeitsreaktionen, wie z.B. Hautreaktionen (Juckreiz, Hautausschläge) bedingen. In sehr seltenen Fällen kann es zum Auftreten kleinster Blutungen (thrombopenische Purpura) mit Blutergüssen oder Petechien kommen. Dies ist ein Hinweis für eine besondere allergische Empfindlichkeit auf Chinin (die dann auch für chininhaltige Lebensmittel gilt), die von der eigentlichen Chinindosis unabhängig ist. Nach Absetzen jeglicher Einnahme von Chinin bilden sich die Blutergüsse wieder zurück. **Wechselwirkungen mit anderen Mitteln:** Wechselwirkungen zwischen Limptar und anderen Medikamenten sind bisher nicht berichtet worden. Von den Einzelsubstanzen sind Wechselwirkungen bekannt. Chinin kann die Wirkung von Digitalis-Präparaten, Muskelrelaxantien und Antikoagulantien verstärken. Die zusätzliche Einnahme von anderen Theophyllin-Präparaten oder Ephedrin kann zum Auftreten oder einer Verstärkung von entsprechenden Nebenwirkungen führen. Theophyllin verstärkt die Wirkungen von Sympathomimetika, Furosemid oder Reserpin. Die Wirkung von Lithiumkarbonat und β -Blockern kann abgeschwächt werden. Die gleichzeitige Einnahme von Erythromycin, Lincosamin, Troleandomycin, Ciprofloxacin, Enoxacin, Cimetidin, Allopurinol, Propranolol, Furosemid und oraler Kontrazeptiva kann zu einer Erhöhung des Theophyllinspiegels führen.

Dosierung und Anwendungsweise: Im allgemeinen 1 Tablette nach dem Abendessen mit reichlich Flüssigkeit unzerkaut einnehmen. Falls erforderlich, kann zusätzlich 1 Tablette vor dem Schlafengehen eingenommen werden. **Besondere Hinweise:** Hinweise bei gleichzeitiger zusätzlicher Einnahme anderer theophyllinhaltiger Medikamente bitten wir der Fachinformation bzw. Gebrauchsinformation zu entnehmen. **Handelsformen und Preise:** O.P. mit 20 Tabletten N1 31,10 DM, O.P. mit 50 Tabletten N2 70,65 DM, O.P. mit 100 Tabletten N3 129,90 DM · Stand: März 1990

Merrell Dow Pharma GmbH · 6090 Rüsselsheim



Limptar®

befreit von
Wadenkrämpfen
jeder Genese