

SERIE: MALIGNEN TUMOREN UND SYSTEMERKRANKUNGEN*)

Empfehlungen zur standardisierten Tumorthherapie

Maligne Tumoren der Nebenniere

Reinhard Ziegler und Fritz Linder

Aus der Medizinischen Poliklinik sowie der Chirurgischen Klinik der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

Von 150 000 Krebstodesopfern pro Jahr entfallen nach Angaben des Bundesamtes für Statistik rund 1000 auf maligne Erkrankungen des endokrinen Systems. Hiervon macht die maligne Struma mit etwa 800 Todesfällen pro Jahr die überwiegende Mehrzahl aus, während das endokrine Pankreas, der Darmtrakt oder die Nebennieren nur mit einem kleinen Rest (ein Prozent) beteiligt sind.

Die Nebennieren-Karzinome (nur etwa zwei Kranke auf eine Million der Bevölkerung pro Jahr) gehen mit sehr unterschiedlichen Krankheitsbildern einher:

Die Nebennieren beherbergen in Rinde und Mark Zellarten, die sehr differenzierte Hormonarten produzieren. Jede Zellart kann einen benignen Tumor bilden, aber auch maligne entarten und dann das definierte Bild einer Endokrinopathie, verbunden mit Zeichen des bösartigen Tumorwachstums, aufweisen. Tabelle 1 zählt die vorkommenden Tumoren auf – neben den hormonproduzierenden kommen selten bösartige nicht-endokrin aktive Tumoren oder auch Metastasen nicht-adrenaler Organe vor. In derartigen Fällen kann bei beidseitigem Betroffensein das Krankheitsbild der Nebennierenrinden-Insuffizienz (Morbus Addison) entstehen.

1 Malignes Cushing-Syndrom

Das Nebennierenrinden-Karzinom mit Überproduktion von Glukokortikoiden hat einen Altersgipfel im ersten und zweiten Lebensjahrzehnt. Das klinische Bild unterscheidet sich im Prinzip nicht von den gutartigen Verlaufsformen des Hyperkortisolismus (hypothalamo-hypophysäres Cushing-Syndrom, Nebennierenrinden-Adenom) oder vom Cushing-Syndrom durch paraneoplastische ACTH-Sekretion: Äußerlich entwickelt der Kranke Vollmondgesicht, Stammfettsucht mit Büffelnacken, Striae rubrae, Gesichtsrötung, atrophierte Muskulatur und Haut mit leichter Verletzlichkeit, Osteoporose, bei der Frau Hirsutismus. Typische funktionelle Störungen sind Hypertonie, Amenorrhoe, Muskelschwäche, endokrines Psychosyndrom, Diabetes mellitus, selten Knöchelödeme. Eine sehr rasche Entwicklung der Symptome ist immer auf ein Karzinom verdächtig.

1.1 Diagnostik

Die Diagnostik zerfällt in die Aufgabe, den Hyperkortisolismus zu beweisen und seine Ursache zu ergründen, also eine Lokalisation der primären Störung vorzunehmen.

Das Nebennierenrinden-Karzinom mit Hyperkortisolismus zeigt folgendes Laborspektrum: Erhöhte, zum Teil aber auch noch hochnormale morgendliche Kortisol-Werte, aufgehobene Tagesrhythmik, fehlende Supprimierbarkeit des Kortisols durch Dexamethason; vermehrte Ausscheidung von freiem Kortisol und Kortisol-Metaboliten im Urin (die Bestimmung der 17-Ketosteroide ist nicht mehr zu empfehlen), zum Teil Erhöhung der Nebennierenrindenandrogene (DHEAS). Beim ACTH-Test findet kein Anstieg des Kortisols statt. Das supprimierte ACTH läßt sich kaum durch Metopiron, Lysin-Vasopresin oder CRF stimulieren. Der Lokalisierung des Tumors dienen: Computertomographie der Nebennierenregion (nach orientierender Ultra-Sonographie), Nebennierenrinden-Szintigraphie mit ¹³¹Jod-Cholesterin; nur noch selten wird die retrograde Venenkatheterisierung zur Blutentnahme für die Hormonbestimmung („Hormonlandkarte“) oder Arteriographie benötigt. Der Hypophysenbefund ist normal.

1.2 Therapie

Die Primärtherapie der Wahl ist die chirurgische – der Befund der Malignität ergibt sich bei 20 bis 25 Prozent der operierten Fälle des Nebennierenrinden-Tumors. Der operative Zugang erfolgt von hinten (11–12 I.C.R.) oder, mit jedoch höherem Schwierigkeitsgrad, bedarfsweise von vorn. Die Nachbehandlung hat zu beachten, daß nach Entfernung eines Kortisol produzierenden Nebennierenrinden-Karzinoms in der gesunden Nebenniere, aber auch im hypothalamo-hypophysären Bereich ei-

*) Im Auftrag der Deutschen Krebsgesellschaft sowie der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT), bearbeitet von Professor Dr. Dr. h. c. mult. Fritz Linder/Heidelberg und Professor Dr. med. Horst Sack/Essen.

ne Suppression der adrenalen Achse vorliegt. Die Patienten müssen somit über Wochen ausreichend mit Glukokortikoiden substituiert werden, bis die Zentrale und die gesunde Nebenniere „angesprungen“ sind. Bei Nichtbeachtung dieses Erfordernisses sind vitalbedrohliche Kortisolmangelzustände möglich. Vor der Verfügbarkeit der Glukokortikoide zur Substitution bei seltenem Ausfall beider Nebennierenrinden waren in Einzelfällen Autotransplantationen von NNR-Gewebe in Bauchhaut oder Unterarm vorgenommen worden (Berlin 1953).

Die heute verfügbare Medikation wird derartige Maßnahmen insbesondere bei Malignomen nicht mehr nötig erscheinen lassen. Eine Langzeitüberwachung des Patienten ist erforderlich, um die Entwicklung eines Lokalrezidivs oder die Ausbildung von Fernmetastasen nicht zu übersehen. Diese entwickeln sich bevorzugt in Lunge oder Leber. Solitäre Herde sollten erneut chirurgisch entfernt werden. Eine Strahlentherapie ist bei dem hochdifferenzierten Karzi-

nom wenig aussichtsreich. Eine übliche adjuvante Chemotherapie erbringt keine Vorteile, während bei fortschreitender und diffuser Metastasierung eine Therapie mit dem adrenostatisch wirksamen DDT-Abkömmling o,p'-DDD (USA-Präparat Mitotane-Lysodren) in Betracht kommt. Dosen von 8 bis 10 Gramm pro Tag zerstören selektiv nicht nur die Zellen der gesunden Nebenniere, sondern auch Nebennierenrinden-Karzinomzellen. Langjährige Remissionen der Tumorerkrankung sind möglich, Heilungen allerdings selten. Nebenwirkungen der Therapie können sein: Nausea, Appetitlosigkeit, zentralnervöse Benommenheit. Bei ungenügender Dosierung werden die Erfolgsaussichten gemindert. Da auch die gesunde Nebenniere angegriffen wird, ist im Laufe der Therapie eine Substitution mit Glukokortikoiden erforderlich.

2 Malignes Conn-Syndrom

Beim primären Hyperaldosteronismus ist die Malignität ausgesprochen selten; zumeist liegt ein gut-

artiges Adenom zugrunde, bei einem kleineren Teil der Fälle eine primäre Hyperplasie beidseits.

Das klinische Krankheitsbild ist das des Aldosteron-Exzesses: Die Patienten leiden unter Muskelschwäche, Polyurie, Polydipsie, Kopfschmerzen; seltener sind Parästhesien, Sehstörungen und auch hypokaliämische Lähmungen oder Tetanien.

Meßbar sind die stets vorhandene Hypertonie und Hypokaliämie (Hypernatriämie bei zwei Dritteln der Patienten). Weitere Störungen sind Proteinurie und Hyposthenurie, Retinopathie und Herzvergrößerung, selten Ödeme. Eine Diagnostik ist sinnvoll, wenn ein Bluthochdruck unbehandelt mit Hypokaliämie einhergeht.

2.1 Diagnostik

Die Diagnostik stützt sich auf den Befund des erhöhten Plasma-Aldosterons bei supprimiertem Renin. Die Kaliumausscheidung im Urin ist trotz Hypokaliämie hoch.

Krankheitsbild	Produziertes Hormon	Herkunft	Tumor
Cushing-Syndrom	Kortisol (und Androgene)	Rinde: Zona fasciculata	Adenom > Karzinom
Conn-Syndrom	Aldosteron	Rinde: Zona glomerulosa	Adenom >> Karzinom
bei Frauen: Hirsutismus, Virilismus	Androgene	Rinde: Zona reticularis	Adenom << Karzinom
bei Männern: Adrenale Feminisierung	Östrogene	Rinde: Zona reticularis	Adenom << Karzinom
Phäochromozytom	Adrenalin, Noradrenalin	Mark	Adenom > Karzinom
Klinisch stummes Bild, selten Nebennierenrindeninsuffizienz	Keine Überproduktion, selten Ausfälle	Mark und Rinde	Zyste, Lipom, Sarkom, Metastasen extraadrenaler Malignome

Im Urin kann die Aldosteron-Exkretionsrate gemessen werden. Die Aldosteronsekretion des Nebennierenrinden-Adenoms oder -Karzinoms läßt sich durch Kochsalzbelastung oder Orthostase nicht modifizieren.

Für die Lokalisationsdiagnostik kommen die gleichen Methoden in Betracht wie für das adrenale Cushing-Syndrom: Computertomographie, Nebennierenrinden-Szintigraphie, seitengetrennte Venenblutabnahme für Renin- und Aldosteron-Bestimmung (sowie vergleichend auch Kortisol).

2.2 Therapie

Die Primärtherapie ist die chirurgische. Ergeben die histologische Diagnostik und der Verlauf ein nicht-kurativ operables Karzinom, bestehen folgende medikamentöse Behandlungsmöglichkeiten: Symptomatisch kann der Hyperaldosteronismus durch Aldosteron-Antagonisten wie Spironolactone zumindest in seinen Folgen neutralisiert werden. Das Tumorstadium wird hierdurch nicht beeinflußt. Auch hier kann o,p'-DDD versucht werden (Dosierung und Nebenwirkungen: Siehe Cushing-Syndrom).

3 Sexualhormon produzierendes Nebennierenrinden-Karzinom

Hierbei handelt es sich um sehr seltene Malignome. Produziert ein Nebennierenrinden-Karzinom im Überschuß *Androgene*, führt dies beim weiblichen Geschlecht zu Zeichen der Vermännlichung (Hirsutismus, Virilismus). Durch die Veränderung des Äußeren setzt die Diagnostik beim weiblichen Geschlecht verhältnismäßig früh ein – beim Manne wird ein derartiger Tumor durch Produktion der geschlechtseigenen *Androgene* länger übersehen.

3.1 Diagnostik

Die Diagnose wird bei der Abklärung einer Vermännlichung bei einem weiblichen Individuum gestellt. Die endokrine Aktivität wird durch den Nachweis erhöhter *Androgene* (Testosteron, DHEAS) belegt, die differentialdiagnostische Unterscheidung zwischen adrenaler und ovarieller Genese erfolgt mit Hilfe von Computertomographie, Sonographie (jeweils Nebenniere und Ovarien), Venenkatheterisierung mit Hormonbestimmungen, Nebennierenrinden-Szintigraphie.

3.2 Therapie

Die Operation ist die Therapie der Wahl. Ist ein derartiger maligner Tumor metastasiert, kann die Hyperandrogenisierung mit Hilfe von Antiandrogenen symptomatisch eingeschränkt werden. Aussichtsreiche Möglichkeiten der Tumorbefreiung bestehen hierbei jedoch nicht. Die Strahlentherapie derartiger differenzierter, endokrin aktiver Karzinome ist kaum erfolgreich, Gleiches gilt für die Zytostatika-Therapie.

Ebenfalls ausgesprochen selten kommen *östrogen*produzierende Nebennierenrinden-Tumoren vor (in der Mehrzahl Karzinome). Hinweise sind beim weiblichen Geschlecht Pubertas praecox, Periodenstörungen und Blutungen in der Menopause. Beim Manne sind die Ausbildung einer Gynäkomastie mit gleichzeitiger Hodenatrophie sowie Abnahme von Libido und Potenz entsprechende Symptome. Im Blut finden sich erhöhte Östradiol-Spiegel und supprimierte *Androgene*, die Lokalisationsdiagnostik erlaubt die Aufdeckung eines Nebennierentumors und den Ausschluß eines Hodentumors mit hoher Sicherheit. Die operative Therapie ist das Mittel der Wahl.

Bei Metastasierung können Antiöstrogene symptomatisch eingesetzt werden.

4 Malignes Phäochromozytom

Für das Phäochromozytom wird in der Weltliteratur eine Malignitätsrate von 10 bis 25 Prozent angegeben; eine Statistik (100 Fälle aus den USA, 1977) nennt für die intraadrenalen Phäochromozytome eine Malignitätsrate von 2,4 Prozent, für die extraadrenalen Tumoren von 30 Prozent. Bei der Beurteilung der Malignität kann der Nachweis von chromaffinem Gewebe in extraadrenalen Arealen (Lymphknoten, Leber, Lunge oder Skelett) wichtiger sein als die Histopathologie des Primärtumors.

Klinisch macht sich das Phäochromozytom durch folgende Beschwerden bemerkbar: Kopfschmerzen, Schweißausbrüche, Herzklopfen und Tachykardie, rasche Farbänderung des Gesichtes (Abblassen), Unruhe- und Angstgefühle, Zitterigkeit und Tremor, Übelkeit und Erbrechen, Schwächegefühl. Akute Thoraxschmerzen und Abdominalschmerzen, auch Dyspnoe können auftreten. Eine Sonderstellung nimmt die seltene intravesikale Lokalisation ein, deren Symptomatik meist durch die Miktion ausgelöst wird. Phäochromozytom-Patienten neigen eher zur Gewichtsabnahme als zur Zunahme.

4.1 Diagnostik

Zur Diagnostik wird orientierend die Bestimmung von Katecholaminen und -Metaboliten im Urin (Vanillinmandelsäure, Metanephrine) eingesetzt. Nach Möglichkeit sollten keine Medikamente zur Zeit der Urinsammlung eingenommen werden (am wenigsten scheint Clonidin zu stören). Als

Endoskopische Abtragung maligner Kolonpolypen?

Beim kolorektalen Karzinom auf dem Boden eines tubulären Karzinoms – und 95 Prozent aller Dickdarmkarzinome durchlaufen diese Adenom-Karzinom-Sequenz – wird vielerorts sicherheitshalber eine Segmentresektion an die endoskopische Polypektomie angeschlossen, da bei einer Tumordinfiltration der Submucosa die Gefahr einer regionären Lymphknotenmetastasierung gegeben ist. Prospektive Studien zeigen jedoch, daß eine operative Behandlung bei diesen Patienten nicht erforderlich ist, wenn der Abtragsrand tumorfrei ist und wenn es sich nicht um ein entdifferenziertes Karzinom handelt. Eine Analyse von 129 malignen Kolonpolypen, bei denen 63 nur mit einer Polypektomie und 66 durch eine Kolonresektion behandelt worden waren, ergab, daß für die Prognose ausschließlich die Tiefeninvasion des Tumors verantwortlich gemacht werden konnte und daß Lokalrezidive oder Metastasen nur beobachtet wurden, wenn die Tumordinfiltration über den Polypenstiel hinaus in die Submucosa erfolgte. In einem begleitenden Editorial mahnt der Pathologe Riddell die Chirurgen: „Hands off ‚cancerous‘ large bowel polyps“ und warnt vor einer zu weit gehenden Therapie, Oskar Wilde zitierend: „Überhaupt nichts zu tun sei die schwierigste, aber auch die intelligenteste Entscheidung.“ W

Fried, G. M.; Hreno, A.; Duguid, W. P.; Hampson, L. G.: Rational Management of Malignant Colon Polyps Based on Long-Term Follow-Up. *Surgery* 96: 815–822, 1984. Departments of Surgery and Pathology, McGill University and the Montreal General Hospital, Montreal, Quebec.

Haggitt, R. C.; Glotzbach, R. E.; Soffer, E. E.; Wruble, L. D.: Prognostic Factors in Colorectal Carcinomas Arising in Adenomas: Implications for Lesions Removed by Endoscopic Polypectomy. *Gastroenterology* 89: 328–336, 1985. Departments of Pathology and Medicine, Baptist Memorial Hospital and the University of Tennessee Center for Health Sciences, Memphis, Tenn., USA.

Riddell, R. H.: Hands off „Cancerous“ Large Bowel Polyps. *Gastroenterology* 89: 432–435, 1985. Department of Pathology, McMaster University Medical Centre, 1200 Main Street West, Hamilton, Ontario L8N 3Z5, Canada.

sehr wertvoll erweist sich jetzt die Bestimmung der Katecholamine im Plasma. Stark erhöhte Werte beweisen ein Phäochromozytom. Bei nur geringer Erhöhung wird der Clonidin-Test erfolgreich angewendet: Sind die Plasma-Katecholamine ohne Vorliegen eines Phäochromozytoms leicht oder mäßig erhöht, fallen sie bei diesem Test in den Normbereich ab, nicht dagegen beim Nebennierenrindendmark-Tumor. Die Plasmakatecholaminbestimmung kann auch für die Körpervenenkatheterisierung zur Seiten- und Höhenlokalisierung eines Phäochromozytoms herangezogen werden. Die Computertomographie hat das Erfordernis dieser Untersuchung eingeschränkt. Hilfreich ist die Szintigraphie von Nebennierenmark-Tumoren mit ¹³¹Jod-Meta-Jodbenzylguanidin. Früher übliche Tests (Stimulation mit Glukagon oder Tyramin, Lysetest mit Regitin) haben ihre Bedeutung verloren.

4.2 Therapie

Die Therapie der Wahl ist die Operation des lokalisierten adrenalen oder extraadrenalen Tumors. Präoperativ sollte der Patient mit Phäochromozytom durch eine ausreichende Alpha-Rezeptorenblockade so abgesichert werden, daß es intraoperativ nicht zum fatalen Blutdruckabfall kommen kann. Die Alpha-Blockade mit Phenoxybenzamin kann nach einigen Tagen zum Herzfrequenzanstieg führen – ihm ist dann (nicht primär!) durch Beta-Rezeptorenblockade (Propranolol) entgegenzuwirken. Für ein nicht kurativ entferntes oder metastasierendes Nebennierenmark-Karzinom steht keine sehr aussichtsreiche Therapie zur Verfügung. Die externe Strahlentherapie wurde immer wieder eingesetzt, etwa auch nach partieller Zystektomie um ein vesikales Phäochromozytom herum. Eine

Chemotherapie ist ebenfalls nicht besonders erfolgreich. Ermutigende Versuche sind im Gange, ¹³¹Jod-Meta-Jodbenzylguanidin in höheren Strahlendosen für eine intrazelluläre Strahlentherapie zu benützen (vergleichbar der Radiojodtherapie speichernder Schilddrüsen-Karzinome).

Neben dem malignen Phäochromozytom kommen auch metastasierende Phäochromoblastome vor; die endokrinen Auswirkungen dieser Tumoren sind oft spärlich; diagnostisch kann die Bestimmung von Katecholamin-Vorstufen nützlich sein. Der Spontanverlauf auch nach Vorliegen von Metastasen kann erfreulicherweise über Jahre ohne besondere Progressionszeichen recht günstig sein. Spezifische Therapiemaßnahmen sind nicht bekannt.

Im Hinblick auf die Langzeitkontrolle des Patienten mit Phäochromozytom sind außer der Möglichkeit der Malignität folgende Besonderheiten zu erwähnen: Auch das gutartige Phäochromozytom kann rezidivieren; bei familiärer Belastung können Verwandte vermehrt betroffen sein. Im Rahmen der multiplen endokrinen Neoplasie (MEN) Typ II (Sipple-Syndrom) kommt das Phäochromozytom kombiniert mit einem C-Zell-Karzinom der Schilddrüse vor. Familienuntersuchungen sind in dieser Situation anzuraten.

Anschriften der Verfasser:

Professor Dr. med.
Reinhard Ziegler
Innere Medizin VI –
Endokrinologie der
Universität Heidelberg
Luisenstraße 5
6900 Heidelberg 1

Professor Dr. med. Fritz Linder
Chirurgische Universitätsklinik
Kirschnerstraße 1
6900 Heidelberg 1