Selten, aber aufgrund der schlechten Prognose gefürchtet

Nebennierenrindenkarzinome: eine Übersicht

Michaela Sauter Maurer[a], Stefan Fischli[b], Ralph Winterhalder[c]

[a] Medizinische Onkologie, Spital Thun STS AG, Thun
[b] Endokrinologie, Luzerner Kantonsspital, Luzern
[c] Medizinische Onkologie, Luzerner Kantonsspital, Luzern

Mit der zunehmenden Anwendung von Bildgebungen sind Ärzte vermehrt mit Inzidentalomen konfrontiert. Eine seltene Untergruppe mit schlechter Prognose sind Nebennierenrindenkarzinome. Der Artikel fasst das komplexe Krankheitsbild zusammen. Der Fokus liegt dabei auf der Erörterung der interdisziplinären Therapiemöglichkeiten.

Einleitung

Hintergrund und Definition

Nebennierenrindenkarzinome (adrenokortikale Karzinome) gehören mit einer Inzidenz von 0,5–2,0/Millionen/Jahr zu den seltenen Tumorerkrankungen [1]. Die Pathogenese ist immer noch weitgehend unklar, die Behandlungsmöglichkeiten sind limitiert und die Prognose insgesamt schlecht (5-Jahres-Überleben <50% ohne Metastasen und <15% mit Metastasen) [2]. Frauen sind häufiger betroffen (Ratio 1,5); die Altersverteilung ist biphasisch mit einem ersten Peak im Kindesalter und einem zweiten Anstieg zwischen der vierten und fünften Altersdekade [3].

Die Mehrzahl der Patienten präsentiert sich mit abdominalen Schmerzen oder Symptomen einer Steroidhormonüberproduktion (Cushing, Virilisierung). Auch bei initial nicht endokrin aktiv erscheinenden Tumoren zeigt sich im Verlauf oft eine endokrine autonome Hormonproduktion [4]. Nicht selten werden die Tumoren zufällig im Rahmen einer Bildgebung mit anderer Fragestellung gefunden. Prognostisch relevant sind histologische Kriterien (Weiss-Score), der Resektionsstatus und das Tumorstadium bei Diagnosestellung [4]. Die Therapie gestaltet sich multidisziplinär mit Operation, Chemotherapie (Mitotan als Monotherapie oder Polychemotherapie) und allenfalls Radiotherapie. Aufgrund der möglichen endokrinen Störungen, verursacht durch die Grunderkrankung, aber insbesondere auch durch die Behandlung mit Mitotan, werden alle Patienten durch die Endokrinologen mitbetreut. Der Einsatz von Mitotan wird sowohl in der adjuvanten Situation wie auch bei metastasierten Tumoren empfohlen.

Michaela Sauter Maurer

Erfahrungen aus dem Luzerner Kantonsspital

Während eines Beobachtungszeitraums von elf Jahren (1.4.2003 bis 30.9.2014) wurden im Luzerner Kantonsspital (Fallzahlen Onkologie ca. 100 000/Jahr) bei acht Patienten die Diagnose eines Nebennierenrindenkarzinoms gestellt und entsprechend behandelt. Bei drei Patienten wurde der Nebennierenrindentumor inzidentell im Rahmen einer bildgebenden Abklärung mit anderer Fragestellung entdeckt. Zwei Patientinnen meldeten sich beim Hausarzt wegen cushingoidem Habitus und Virilisierungsstörung, bei den anderen drei Patienten führten eine Schmerzproblematik abdominal oder skelettale Beschwerden (Knochenmetastasen) zu weiteren Abklärungen.

Drei Patienten hatten bei der Diagnosestellung bereits Metastasen; die anderen zeigten primär einen lokalisierten Befund. Alle Patienten erhielten eine Laparatomie zur Resektion des Primarius. Bei zwei Patienten wurde zusätzlich eine Wedge-Resektion von Lebermetastasen durchgeführt

Allen Patienten wurde eine postoperative Therapie (adjuvant, additiv oder palliativ) mit Mitotan, begleitet von den Kollegen der Endokrinologie zur Kontrolle der Hormonachsen, empfohlen. Bei allen Patienten unter Mitotan wurde a priori eine Hydrokortisontherapie eingeleitet.

Von den fünf Patienten mit initial lokalisiertem Befund sind zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch drei tumorfrei (Beobachtungsintervall 10, 24 bzw. 138 Monate).

Die Patientin mit dem grössten Tumorload (initial Leber-, Lungen- und Skelettmetastasen) verstarb sechs Monate nach der Operation des Primarius.

Bei den beiden anderen initial metastasierten Patienten wurde bei Tumorprogression unter Mitotan nach vier bzw. acht Monaten eine Zweit- bzw. Drittlinientherapie durchgeführt sowie radioablative Verfahren angewandt. Beide Patienten sind zum Zeitpunkt der Datenerhebung mit einem Beobachtungsintervall von 20 respektive 31 Monaten noch am Leben.

Bei einem Patienten muss aufgrund der positiven Familienanamnese sowie aggressivem Verlauf ein zugrundeliegendes Li-Fraumeni-Syndrom postuliert werden. Diesbezügliche genetische Analysen wurden durch den Patienten abgelehnt.

Die Komplexität der Mitotantherapie stellt im klinischen Alltag eine Herausforderung dar, zumal die Dosisfindung (Spiegelmessung) schwierig ist und die Therapie mit einer substantiellen Toxizität einhergeht. Bei unseren Patienten führten hauptsächlich psychiatrische Störungen und gastrointestinale Beschwerden zu Therapieunterbrüchen. Eine Übersicht der Patientenpopulation ist in der Tabelle 1 dargestellt.

Molekulare Pathogenese

Ein Zusammenhang von Nebennierenrindenkarzinom und genetischen Tumorsyndromen, z.B. dem Li-Fraumeni-Syndrom (LFS), dem MEN-1 (multiple endokrine Neoplasien Typ 1), der familiären adenomatösen Polyposis (FAP) und dem Lynch-Syndrom (LS), ist möglich. Die meisten Tumoren treten allerdings sporadisch auf. Das Nebennierenrindenkarzinom gehört zusammen mit Sarkomen und Hirntumoren zu den Schlüsseltumoren, welche die Diagnose eines Li-Fraumeni-Syndroms definieren. Das LFS geht in den meisten Fällen mit einer Genmutation im p53-Tumorsuppressor-Gen einher. Bei Kindern stehen Nebennierenrindenkarzinome zu 50–80% in Verbindung mit einem LFS; bei Erwachsenen beträgt der Anteil zwischen 3,9 und 5,8% [5, 6].

Eine 2013 erschienene retrospektive Analyse aus Kanada konnte bei Patienten mit Nebennierenrindenkarzinomen eine Prävalenz von 3,2% für das Lynch-Syndrom nachweisen. Vor allem bei Patienten mit positiver Familienanamnese für LS-Tumoren sollte eine genetische Abklärung erwogen werden [7].

Tabelle 1: Patientenübersicht (n = 8).

Patienten	1	2	3	4	5	6	7	8
Geschlecht	weiblich	weiblich	männlich	weiblich	weiblich	weiblich	männlich	männlich
Familienanamnese	negativ	negativ	negativ	negativ	positiv	negativ	negativ	negativ
Alter bei Diagnosestellung	56	52	60	35	22	35	82	56
Stadium (ENSAT)	II	II	II	IV	IV	IV	III	II
Op Primarius	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
Resektionsstatus Primarius	RO	RO	RO	RO	RO	RO	RO	RO
RT Tumorbett ja/nein	nein	ja	nein	ja	nein	nein	nein	nein
Mitotan adjuvant	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Mitotan metastasiert	ja	nein	ja	ja	ja	ja	nein	nein
Mitotaneinnahme bis Progress (Mt)	3	kein Progress	3	8	4	2	–	
Zweitlinientherapie	nein	nein	nein	Platin, Etop, Doxo	Platin, Etop, Doxo	Platin, Etop, Doxo	nein	nein
Drittlinientherapie	nein	nein	nein	nein	Gem, Cape	nein	nein	nein
Weitere Therapien	RT ossär	nein	Re-operation	RFA, SIRT	RFA	nein	nein	nein
Tod	nein	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein
Beobachtunsintervall gesamt (Mt)	40	24	18	31	20	6	10	138
Mt bis 1. Ereignis (Tod oder Progress)	10		5	5	4	6		
Situation Ende Follow-up (verstorben vs. Metastasen vs. tumorfrei)	Metastasen	tumorfrei	Metastasen	Metastasen	Metastasen	verstorben	tumorfrei	tumorfrei

Doxo = Doxorubicin, Etop = Etoposid, Gem = Gemcitabin, Cape = Capecitabine, Mt = Monate, RT = Radiotherapie, RFA = Radiofrequenzablation, SIRT = selektive interne Radiotherapie.

Unter anderem scheinen eine IGF-2-(insulin-like growth factor 2-)Überexpression und eine Daueraktivierung von Beta-Catenin wichtige molekulargenetische Bausteine in der Entwicklung eines Nebennierenrindenkarzinoms darzustellen [8].
Kürzlich publizierte Sequenzierungsanalysen zeigen weitere Alterationen im ZNRF3 *(Zinc and ring finger protein 3)*, die, wie auch das Beta-Catenin, zum Wnt-Signalweg gehören. Dieser Wnt-Signalweg ist durch seine stimulierende Wirkung auf die Zellteilung ein wichtiger Signalweg bei Tumorerkrankungen und stellt daher auch ein mögliches therapeutisches Ziel dar [9].

Diagnostik, Histopathologie und Staging

Neben der Bildgebung, die ein CT-Thorax, -Abdomen und -Becken sowie optional ein MRT oder ein PET/CT beinhaltet, sollte im Rahmen des Stagings des Nebennierenrindenkarzinoms eine endokrinologische Standortbestimmung erfolgen. 40–60% der Patienten präsentieren sich mit einem Steroidhormon-Exzess (Glukokortikoide, Mineralkortikoide und Androgene). Wichtig ist ebenfalls der differentialdiagnostische Ausschluss eines möglichen Phäochromozytoms. Nebennierenrindenkarzinome zeigen eine hohe FDG-Aktivität, weshalb das PET/CT häufig für die Nachkontrolle eingesetzt wird.
Die Dignitätsbeurteilung adrenaler Neoplasien ist histomorphologisch schwierig. Eine sichere Beurteilung ist nur durch den klinischen Verlauf und das Auftreten von Metastasen möglich. Histologische Kriterien wie Nekrosen, Gefässinvasion, Kernpleomorphie, >5 Mitosen/50 HPF *(High power field)* suggerieren jedoch ein Karzinom. Der zur histopathologischen Beurteilung verwendete Weiss-Score UICC 2009 setzt sich aus insgesamt neun Kriterien zur Tumorarchitektur, Invasivität sowie zum Nucleolus zusammen. Tumoren mit weniger als drei erfüllten Kriterien gelten als benigne [10].
Die Grösse von adrenalen Neoplasien kann ebenfalls als Dignitätskriterium dienen. So liegt die Wahrscheinlichkeit für einen malignen Prozess bei einer Tumorgrösse von 8 cm und mehr bei 50% im Vergleich zu einem Adenom, während bei Raumforderungen, die kleiner als 4 cm sind, nur ein 5%-iges Risiko für einen malignen Prozess besteht [11].
Aufgrund seiner hohen prognostischen Aussagekraft wird zur Stadieneinteilung das *European Network for the Study of Adrenal Tumors (ENSAT) Staging-System 2008* benutzt (Tab. 2) [12, 13]. Bei den Stadien I und II handelt es sich um lokalisierte Tumoren mit einem Durchmesser von ≤5 oder >5 cm. Im Stadium III finden sich Lymphknotenmetastasen (selten!), eine Umgebungsinfiltration oder Tumorthromben in der V. cava oder der Nierenvene. Beim Vorhandensein von Fernmetastasen spricht man vom Stadium IV.

Chirurgie

Die operative Entfernung des Tumors mittels offener Adrenalektomie stellt die einzige kurative Therapie bei Nebennierenrindenkarzinomen dar, sofern eine R0-Resektion erreicht und die Tumorkapsel nicht eröffnet wird. Die laparoskopische Tumorentfernung ist umstritten und nur bei Tumoren <5 cm zu erwägen. Bei hormonaktiven Tumoren (cushingoider Habitus) ist eine peri- und postoperative Glukokortikoidersatztherapie obligat, da der Kortisolexzess zu einer Supression der ACTH-Sekretion mit Atrophie der kontralateralen Nebennierenrinde führt (sekundäre Nebennierenrindeninsuffizienz) und bei fehlender Substitution der Patient in eine Addison-Krise gerät.
Sofern eine radikale Resektion technisch möglich ist, wird eine Metastasenresektion empfohlen; sei es synchron zur Resektion des Primarius oder in der Rezidivsituation.

Chemotherapie

Adjuvante Chemotherapie

Aufgrund der hohen Rezidivrate trotz kompletter Tumorresektion ist eine adjuvante Therapie indiziert.
Die Datenlage hierfür lieferten unter anderem Terzolo et al. mit einer grossen retrospektiven Multicenterstudie (8 italienische und 47 deutsche Tumorzentren) [14]. In dieser Studie wurden Patienten mit R0-Resektion und postoperativer Mitotantherapie mit zwei Kontrollgruppen verglichen, die keine adjuvante Therapie erhielten. Das mediane rezidivfreie Überleben lag mit Mitotan bei 42 Monaten vs. 10 und 25 Monaten in den Kontrollgruppen ohne adjuvante Therapie. Auch die Nebennierenrindenkarzinom-bedingten Todesfälle konnten mit 25% in der Mitotangruppe vs. 54 und 41% in den Kontrollgruppen deutlich reduziert werden.

Tabelle 2: *European Network for the Study of Adrenal Tumors* (ENSAT); Staging-System für adrenokortikale Karzinome.

Stadium	ENSAT-Tumorstadium 2008
I	T1 N0 M0
II	T2 N0 M0
III	T1–2 N1 M0
	T3–4 N0–1 M0
IV	T1–4 N0–1 M1

T1: ≤5 cm, T2: >5 cm, T3: Infiltration in Umgebungsgewebe, T4: Infiltration in andere Organe u/o Thrombose in V. cava oder Nierenvenen, N0: keine Lymphknoten, N1: positive Lymphknoten, M1: Fernmetastasen

Mitotan (Lysodren®) ist ein Analogon des Insektizides Dichlordiphenyltrichlorethan (DDT). Seine Wirksamkeit beruht auf einem selektiven zytostatischen Effekt auf die Nebenierenrindenzellen. Auch oxidativer Stress durch Bildung von freien Radikalen und die Hemmung der Schlüsselenzyme bei der Steroidhormonproduktion spielen eine Rolle. Endokrinologisch betrachtet ist Mitotan ein Adrenolytikum und führt in der Regel zum irreversiblen Ausfall der der Glukokortikoid- und – seltener – Mineralokortikoidproduktion. Aufgrund seiner Lipophilie werden 40% im Fettgebewebe sowie in der Leber, Gehirn und Nebennierengewebe gespeichert. Bei gleichzeitig schlechter Absorptionsfähigkeit (40%) sind Tageseinnahmen von 4–6 g notwendig, um einen Zielblutspiegel von 14–20 mg/l erreichen zu können.

Die Startdosis liegt meistens bei 1,5 g/d (500 mg Tabletten) und sollte innert vier bis sechs Tagen auf 5–6 g/d erhöht werden, sofern die Nebenwirkungen (gastrointestinal) dies zulassen. Zwei bis drei Wochen nach Start wird die Mitotankonzentration im Serum bestimmt und die Tagesdosis je nach Spiegel entsprechend angepasst. Der Minimalspiegel von 14 mg/l wurde anhand von retrospektiven Studien definiert. Ein Wert von 20 g/l sollte aufgrund der zwar meist reversiblen, dennoch schwerwiegenden neuromuskulären Toxizität nicht überschritten werden. Als hauptsächliche Nebenwirkungen sind gastrointestinale Beschwerden (80%) wie Nausea, Emesis, Anorexie und Diarrhoe, aber auch neurologische Toxizität (40%) wie Schwindel, Lethargie, Somnolenz und depressive Stimmungslage bis hin zu Suizidalität zu nennen. Seltener können Leberwerterhöhungen, Sehstörungen und Hauterscheinungen auftreten.

Aufgrund der Gefahr der sich entwickelnden Nebennierenrindeninsuffizienz wegen des adrenolytischen Effekts sollte bereits bei Therapiebeginn mit Mitotan eine Ersatztherapie, vorzugsweise mit Hydrokortison (individuelle Dosis zwischen 40 und 60 mg/d), eingeleitet werden, damit die Patienten vor einer Addison-Krise geschützt sind. Dies gilt primär nicht für hormonaktive Karzinome, die zu einem Hyperkortisolismus geführt haben.

Während der laufenden Therapie werden die Patienten multidisziplinär mit Einbezug von Onkologen und Endokrinologen betreut. Eine Übersicht über die zu überwachenden Parameter gibt Tabelle 3.

Palliative Chemotherapie

Bei Patienten mit inoperabler Tumorerkrankung kann aufgrund einer grossen Phase-III-Studie eine Monotherapie mit Mitotan (Gesamtansprechrate 34%) oder eine Kombinationstherapie mit Mitotan, Doxorubicin, Etoposid und Platin (Ansprechrate 49%) empfohlen werden [15]. Diese Kombination ist hinsichtlich progressionsfreien Überlebens mit 5 vs. 2,1 Monaten

Tabelle 3: Verlaufsparameter Therapie.

Parameter	Intervall	Kommentar	Massnahmen
Anamnese (klinische Nebenwirkungen), Status	1×/Monat	Gastrointestinale Nebenwirkungen	Metoclopramid, Loperamid
		ZNS-Nebenwirkungen (Ataxie, Verwirrtheit, Visus- oder Sprachstörungen)	Dosisreduktion, Therapiepause
	Alle 4–8 Wochen	Endokrinologie: Menstruationszyklus, Fatigue, Schwindel, Hypoglykämie, vermehrte Infektneigung, Blutdruck liegend/sitzend	Anpassung bzw. Erhöhung Hydrokortisondosis
Labor	Mitotanspiegel alle 4–6 Wochen	14–20 mg/l	
	Aldosterondefizit (selten) alle 3 Monate	Renin, Elektrolyte, Blutgasanalyse	Fludrokortison p.o.
	TSH, fT4 alle 3 Monate	In der Regel isolierte fT4-Erniedrigung bei normalem TSH; Substitution nur bei deutlicher fT4-Erniedrigung erwägen	Levothyroxin p.o.
	Cholesterin	Keine Primärprophylaxe, Statin nur zur Sekundärprophylaxe	
	LH/FSH, Testosteron	Primär Hypogonadismus beim Mann; Bestimmung und ggf. Ersatztherapie bei entsprechender Klinik bzw. im Gesamtkontext	
	GOT, GPT, Bilirubin alle 4 Wochen	≥3× oberer Normwert	Therapiepause
	Hämatogramm alle 3 Monate	Veränderungen eher selten	Therapiepause oder Dosisreduktion

TSH = Thyreoidea-stimulierendes Hormon; fT4 = freies Tyroxin; LH = luteinisierendes Hormon; FSH = Follikel-stimulierendes Hormon; GOT = Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (AST); GPT = Glutamat-Pyruvat-Transaminase (ALT).

der Alternativtherapie mit Mitotan und Streptozocin überlegen; beim Gesamtüberleben war der Unterschied (14 vs. 12 Monate) statistisch nicht signifikant. Als Zweitlinientherapie bietet sich die Kombination Mitotan, Gemcitabin und Capecitabin an [16].

Radiotherapie

Der Stellenwert der adjuvanten Radiotherapie im Bereich des Tumorbettes ist umstritten, da kein Überlebensvorteil, sondern lediglich eine Verbesserung der lokalen Kontrolle erreicht werden kann. In den meisten Zentren wird sie bei R1- oder unsicherem Resektionsstatus mit gleichzeitiger Mitotantherapie angewandt. Die Tagessdosis von Mitotan sollte während der Bestrahlungszeit nicht grösser als 3 g sein. Bei den metastasierten Patienten bietet sich eine analgetische Radiotherapie von symptomatischen Knochenmetastasen an.

Lokal ablative Verfahren

Ablative Verfahren sind unterschiedliche Therapieansätze mit dem Ziel, die Tumorlast in der Leber zu verringern, wenn chirurgische Therapieoptionen fehlen. Lebergewebe ist besonders strahlensensibel. Die Möglichkeiten der klassischen Strahlentherapie bei der Behandlung von Lebermetastasen sind deshalb deutlich eingeschränkt. Zu den ablativen Verfahren, die am häufigsten zur Anwendung kommen, zählen die selektive interne Radiotherapie (SIRT) und die Radiofrequenzablation (RFA).

Radiofrequenzablation (RFA)

Dieses Verfahren basiert auf der Umwandlung von elektrischem Strom in Wärme. Eine nadelähnliche Elektrode wird direkt in den Tumor resp. die Metastase eingebracht und auf über 100 °C erhitzt. Dies führt zur «Verkochung» und somit Zerstörung des Tumorgewebes. Therapielimiten stellen Metastasengrösse und Metastasenzahl dar.

Selektive interne Radiotherapie (SIRT)

Die SIRT ist eine nuklearmedizinische Therapie und beruht auf dem Einbringen kleiner radioaktiver Mikrosphären (^{90}Yttrium-beladen) in die Leberarterien. Durch die Embolisation der kleinen Gefässe wird einerseits die Durchblutung der Metastasen behindert, andererseits wirkt die Strahlung von den Mikrosphären direkt auf die Lebermetastasen.
Therapievoraussetzungen sind eine ausreichende Leberfunktion, fehlender Aszites sowie eine kontrollierte Tumorsituation (keine diffuse Metastasierung, Oligometastasen erlaubt).

Eine umfangreiche Guideline zur Übersicht der Therapie des Nebennierenrindenkarzinoms inklusive Flowchart findet sich in den Guidelines 2012 der *European Society for Medical Oncology* (ESMO) [17].

Prognose

Patienten mit der Diagnose eines Nebennierenrindenkarzinoms haben nach wie vor eine schlechte Prognose. Je nach Tumorstadium liegt die 5-Jahres-Überlebensrate zwischen 0% (Stadium IV) und 60% (Stadium I). Die mediane Überlebenszeit von Patienten im Stadium IV liegt unter einem Jahr. Selbst bei R0-operierten Patienten kommt es in 70–80% aller Fälle zu einer Tumorprogression (Lokalrezidiv oder Metastasen) [18]. Neben dem Tumorstadium gehen histologische Kriterien wie erhöhte Proliferation (Ki 67) und hohe Mitoseraten sowie Nekrosezonen mit einer schlechteren Prognose einher. Aktuell werden auf molekulargenetischer Ebene neben TP53-Mutationen nach weiteren prognostischen Faktoren gesucht.

Zukunftsperspektiven

Dank besserem Verständnis für die molekulargenetischen Mechanismen, die zur Entwicklung eines Nebennierenrindenkarzinoms führen, sind neue Target-Therapien zu erhoffen.
Nach vielversprechenden Resultaten von präklinischen und Phase-I-Studien mit gezielter IGF-1R-*(insulin-like growth factor 1 receptor-)*Hemmung konnte die 2015 publizierte Phase-III-Studie mit dem IGF-1R-Inhibitor Linsitinib weder eine Verbesserung des Gesamtüberlebens noch des krankheitsbedingten Überlebens zeigen [19].
In einer kleinen Phase-II-Studie aus den USA konnte mittels Kombinationstherapie, bestehend aus dem mTOR-inhibitor Temsirolimus und dem IGF-1R-Antikörper Cixutumumab, bei 42% der Patienten eine Tumorstabilisation >6 Monate erzielt werden [20].
Möglicherweise stellen auch Tyrosinkinaseinhibitoren beim Nebennierenrindenkarzinom eine neue Therapieoption dar. Obwohl einzelne Fallberichte mit sehr gutem Ansprechen vorliegen, zeigte die SIRAC-Studie (Phase II), bei der Patienten mit Tumorprogression unter Mitotan oder weiteren Chemotherapielinien Sunitinib erhielten, lediglich bei 5 von 38 Patienten eine Tumorstabilisierung [21].
Erwähnenswert ist ausserdem der Einsatz des Radionuklides Iodin-131-Metomidat. In einer kleinen Studie mit elf Teilnehmern konnte damit bei einem Patienten eine Tumorregression und bei fünf Patienten eine Tumorstabilisierung (Median >14 Monate) erreicht werden [22].

Das Wichtigste für die Praxis

- Nebennierenrindenkarzinome, meist inzidentell entdeckt, sind selten (0,2–2/Millionen/Jahr) und gehen mit einer schlechten Prognose einher (5-Jahres-Überleben je nach Stadium 0–60%).
- Die multidisziplinäre Therapie, bestehend aus Operation, Chemotherapie mit dem DDT-Analogon Mitotan sowie gegebenenfalls Radiotherapie, sollte in Zusammenarbeit mit Onkologie und Endokrinologie durchgeführt werden.
- Eine sorgfältige Erfassung der Familienanamnese ist wichtig, da Nebennierenrindenkarzinome mit genetischen Tumorsyndromen wie beispielsweise dem Li-Fraumeni-Syndrom, MEN-1 (multiple endokrine Neoplasien Typ 1), der familiären adenomatösen Polyposis und dem Lynch-Syndrom assoziiert sein können.

Disclosure statement
Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Titelbild
© Mm88 | Dreamstime.com

Korrespondenz:
Dr. med. Ralph Winterhalder
Leitender Arzt medizinische Onkologie
Spitalstrasse
CH-6004 Luzern
ralph.winterhalder[at]luks.ch

Literatur

1 National-Cancer-Institute. Third national cancer survey: incidenca data. DHEW Publ. No. (NIH) 75–787. NCI monograph 1975:41.
2 Koch CA, Pacak K, Chrousos GP: The molecular pathogenesis of hereditary and sporadic adrenocortical and adrenomedullary tumors. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:5367–84.
3 Luton JP, Cerdas S, Billaud L, Thomas G, Guilhaume B, Bertagna X, et al. Clinical features of adrenocortical carcinoma, prognostic factors, and the effect of mitotane therapy. N Engl J Med 1990;322:1195–201.
4 Fassnacht M, Hahner S, Banfelder N, Weismann D, Allolio B. Diagnostik und Therapie des Nebennierenrinden-Karzinoms. Dtsch Arztebl 2005;102:A1670–5.
5 Ribeiro RC, Sandrini F, Figueiredo B, Zambetti GP, Michalkiewicz E, Lafferty AR, et al. An inherited p53 mutation that contributes in a tissuespecific manner to pediatric adrenal cortical carcinoma. Proc Natl Acad Sci U S A 98:9330–5, 2001.
6 Herrmann LJ, Heinze B, Fassnacht M, Willenberg HS, Quinkler M, Reisch N, et al. TP53 germline mutations in adult patients with adrenocortical carcinoma. J Clin Endocrinol Metab. 97:E476–E485,2012.
7 Raymond VM, Everett JN, Furtado LV, Gustafson SL, Jungbluth CR, Gruber SB, et al. Adrenocortical carcinoma is a Lynch syndrome-associated cancer. J Clin Oncol. 2013;31(24):3012–8.
8 Fassnacht M, Libé R, Kroiss M, Allolio B. Adrenocortical carcinoma: A clinician's update. Nat Rev Endocrinol. 2011;7:323–35.
9 Assié G, Letouzé E, Fassnacht M, Jouinot A, Luscap W, Barreau O, et al. Integrated genomic characterization of adrenocortical carcinoma. Nature Genetics 2014;46:607-12.
10 Aubert S, Wacrenier A, Leroy X, Devos P, Carnaille B, Proye C, et al. Weiss system revisited: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 49 adrenocortical tumors. Am J Surg Pathol. 2002;26(12):1612–9.
11 Sturgeon C, Shen WT, Clark OH, Duh QY, Kebebew E. Risk assessment in 457 adrenal cortical carcinomas: how much does tumor size predict the likelihood of malignancy? J Am Coll Surg 2006;202:423–30.
12 Lughezzani G, Sun M, Perrotte P, Jeldres C, Alasker A, Isbarn H, et al. The European Network for the Study of Adrenal Tumors staging system is prognostically superior to the international union against cancer-staging system: a North American validation. Eur J Cancer. 2010;713–9.
13 Fassnacht M, Johanssen S, Quinkler M, Bucsky P, Willenberg HS, Beuschlein F, et al. German Adrenocortical Carcinoma Registry Group; European Network for the Study of Adrenal Tumors. Limited prognostic value of the 2004 International Union Against Cancer staging classification for adrenocortical carcinoma. Cancer. 2009;115:243–50.
14 Terzolo M, Angeli A, Fassnacht M, Daffara F, Tauchmanova L, Conton PA, et al. Adjuvant mitotane treatment for adrenocorcical carcinoma. N Engl J Med. 2007;356: 2372–80.
15 Fassnacht M, Terzolo M, Allolio B, Baudin E, Haak H, Berruti A, et al. FIRM-ACT Study Group. Combination Chemotherapy in Advanced Adrenocortical carcinoma. N Engl J Med. 2012; 366:2189–97.
16 Sperone P, Ferrero A, Daffara F, Priola A, Zaggia B, Volante M, et al. Gemcitabine plus metronomic 5-fluorouracil or capecitabine as a second-/third-line chemotherapy in advanced adrenocortical carcinoma: a multicenter phase II study. Endocr Relat Cancer. 2010;17:445–53
17 Berruti A, Baudin E, Gelderblom H, Haak HR, Porpiglia F, Fassnacht M, et al. ESMO Guidelines Working Group. Adrenal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2012;23:131–8.
18 Berruti A, Fassnacht M, Baudin E, Hammer G, Haak H, Leboulleux S, et al. Adjuvant therapy in patients with adrenocortical carcinoma: a position of an international panel. J Clin Oncol 2010;28:e401–2.
19 Fassnacht M, Berruti A, Baudin E, Demeure M, Gibert J, Haak H, et al. Linsitinib (OSI-906) versus placebo for patients with locally advanced or metastatic adrenocortical carcinoma: a double-blind, randomized, phase 3 study. The lancet oncology 2015; 16: 426–35.
20 Naing A, Lorusso P, Fu S, Hong D, Chen HX, Doyle LA, et al. Insulin growth factor receptor (IGF-1R) antibody cixutumumab combined with the mTOR inhibitor temsirolimus in patients with metastatic adrenocortical carcinoma. Br J Cancer 2013;108:826–30.
21 Kroiss M, Quinkler M, Johanssen S, van Erp N, Lankheet N, Pöllinger A, et al. Sunitinib in refractory adrenocortical carcinoma: a phase II, single-arm, open- label trial. J Clin Endorinol Metab 2012;97:3495–503.
22 Hahner S, Kreissl M, Fassnacht M, Haenscheid H, Knoedler P, Lang K, et al. [131] Iodometromidate for targeted radionuclide therapy of advanced adrenocortical carcinoma. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97:914–22.

Références

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

2 Koch CA, Pacak K, Chrousos GP: The molecular pathogenesis of hereditary and sporadic adrenocortical and adrenomedullary -tumors. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:5367–84.

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

4 Fassnacht M, Hahner S, Banfelder N, Weismann D, Allolio B. Dia-gnostik und Therapie des Nebennierenrinden-Karzinoms. Dtsch Arztebl 2005;102:A1670–5.

5 Ribeiro RC, Sandrini F, Figueiredo B, Zambetti GP, Michalkiewicz E, Lafferty AR, et al. An inherited p53 mutation that contributes in a tissuespecific manner to pediatric adrenal cortical carcinoma. Proc Natl Acad Sci U S A 98:9330–5, 2001.

6 Herrmann LJ, Heinze B, Fassnacht M, Willenberg HS, Quinkler M, Reisch N, et al. TP53 germline mutations in adult patients with adrenocortical carcinoma. J Clin Endocrinol Metab. 97:E476–E485,2012.

7 Raymond VM, Everett JN, Furtado LV, Gustafson SL, Jungbluth CR, Gruber SB, et al. Adrenocortical carcinoma is a Lynch syndrome-associated cancer. J Clin Oncol. 2013;31(24):3012–8.

8 Fassnacht M, Libé R, Kroiss M, Allolio B. Adrenocortical carcinoma: A clinician's update. Nat Rev Endocrinol. 2011;7:323–35.

9 Assié G, Letouzé E, Fassnacht M, Jouinot A, Luscap W, Barreau O, et al. Integrated genomic characterization of adrenocortical carcinoma. Nature Genetics 2014;46:607-12.

10 Aubert S, Wacrenier A, Leroy X, Devos P, Carnaille B, Proye C, et al. Weiss system revisited: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 49 adrenocortical tumors. Am J Surg Pathol. 2002;26(12):1612–9.

11 Sturgeon C, Shen WT, Clark OH, Duh QY, Kebebew E. Risk assessment in 457 adrenal cortical carcinomas: how much does tumor size predict the likelihood of malignancy? J Am Coll Surg 2006;202:423–30.

12 Lughezzani G, Sun M, Perrotte P, Jeldres C, Alasker A, Isbarn H, et al. The European Network for the Study of Adrenal Tumors staging system is prognostically superior to the international union against cancer-staging system: a North American validation. Eur J Cancer. 2010;713–9.

13 Fassnacht M, Johanssen S, Quinkler M, Bucsky P, Willenberg HS, Beuschlein F, et al. German Adrenocortical Carcinoma Registry Group; European Network for the Study of Adrenal Tumors. Limited prognostic value of the 2004 International Union Against Cancer staging classification for adrenocortical carcinoma. Cancer. 2009;115:243–50.

14 Terzolo M, Angeli A, Fassnacht M, Daffara F, Tauchmanova L, -Conton PA, et al. Adjuvant mitotane treatment for adrenocorcical carcinoma. N Engl J Med. 2007;356: 2372–80.

15 Fassnacht M, Terzolo M, Allolio B, Baudin E, Haak H, Berruti A, et al. FIRM-ACT Study Group. Combination Chemotherapy in Advanced Adrenocortical carcinoma. N Engl J Med. 2012; 366:2189–97.

16 Sperone P, Ferrero A, Daffara F, Priola A, Zaggia B, Volante M, et al. Gemcitabine plus metronomic 5-fluorouracil or capecitabine as a second-/third-line chemotherapy in advanced adrenocortical carcinoma: a multicenter phase II study. Endocr Relat Cancer. 2010;17:445–53

17 Berruti A, Baudin E, Gelderblom H, Haak HR, Porpiglia F, Fassnacht M, et al. ESMO Guidelines Working Group. Adrenal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2012;23:131–8.

18 Berruti A, Fassnacht M, Baudin E, Hammer G, Haak H, Leboulleux S, et al. Adjuvant therapy in patients with adrenocortical carcinoma: a position of an international panel. J Clin Oncol 2010;28:e401–2.

19 Fassnacht M, Berruti A, Baudin E, Demeure M, Gibert J, Haak H, et al. Linsitinib (OSI-906) versus placebo for patients with locally advanced or metastatic adrenocortical carcinoma: a double-blind, randomized, phase 3 study. The lancet oncology 2015; 16: 426–35.

20 Naing A, Lorusso P, Fu S, Hong D, Chen HX, Doyle LA, et al. Insulin growth factor receptor (IGF-1R) antibody cixutumumab combined with the mTOR inhibitor temsirolimus in patients with metastatic adrenocortical carcinoma. Br J Cancer 2013;108:826–30.

21 Kroiss M, Quinkler M, Johanssen S, van Erp N, Lankheet N, -Pöllinger A, et al. Sunitinib in refractory adrenocortical carcinoma: a phase II, single-arm, open- label trial. J Clin Endorinol Metab 2012;97:3495–503.

22 Hahner S, Kreissl M, Fassnacht M, Haenscheid H, Knoedler P, Lang K, et al. [131] Iodometromidate for targeted radionuclide therapy of advanced adrenocortical carcinoma. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97:914–22.