

ORIGINALARBEIT

Defizite in der klinischen Betreuung von Patienten mit Nebennierenkarzinom

Sarah Johanssen, Stefanie Hahner, Wolfgang Saeger, Marcus Quinkler, Felix Beuschlein, Henning Dralle, Michaela Haaf, Matthias Kroiss, Christian Jurowich, Peter Langer, Wolfgang Oelkers, Martin Spahn, Holger S. Willenberg, Uwe Mäder, Bruno Allolio, Martin Fassnacht

Medizinische Klinik und Poliklinik I, Schwerpunkt Endokrinologie und Diabetologie, Universitätsklinikum Würzburg: Dr. med. Johanssen, Dr. med. Hahner, Haaf, Dr. med. Dr. rer. nat. Kroiss, Prof. Dr. med. Allolio, PD Dr. med. Fassnacht
Institut für Pathologie, Marienkrankenhaus Hamburg: Prof. Dr. med. Saeger

Klinische Endokrinologie, Charité Campus Mitte, Charité Universitätsmedizin Berlin: PD Dr. med. Quinkler

Klinikum der Universität München, Medizinische Klinik Innenstadt, Schwerpunkt Endokrinologische Forschung, München: Prof. Dr. med. Beuschlein

Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie, Medizinische Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle, Universitätsklinikum Halle (Saale): Prof. Dr. med. Dralle

Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie, Universitätsklinikum Würzburg: Dr. med. Jurowich

Klinik für Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie, Klinikum der Philipps-Universität Marburg: Prof. Dr. med. Langer

Universitätsklinikum Benjamin Franklin, FU Berlin: Prof. Dr. med. Oelkers

Klinik für Urologie und Kinderurologie der Universitätsklinik Würzburg: Dr. med. Spahn

Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Rheumatologie, Universitätsklinikum Düsseldorf: PD Dr. med. Willenberg

Comprehensive Cancer Center Mainfranken, an der Universität Würzburg: Dr. rer. nat. Mäder

ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund: Das Nebennierenkarzinom (NN-Ca) ist ein seltener Tumor mit ungünstiger Prognose. Wegen des seltenen Vorkommens haben die erstbehandelnden Ärzte oft keine Erfahrung mit dieser Erkrankung. Ziel der vorliegenden Studie war es, die Qualität der medizinischen Betreuung von Patienten mit NN-Ca in Deutschland zu untersuchen.

Methoden: Die Daten des Deutschen NN-Ca-Registers wurden bezüglich der präoperativen Diagnostik, histopathologischen Befundung und Nachsorge ausgewertet und mit den Empfehlungen des europäischen Nebennierentumornetzwerks ENSAT verglichen.

Ergebnisse: Bei den 387 untersuchten Patienten (Erstdiagnose 1998–2009) wurde präoperativ in 21 % der Fälle keine und in 59 % eine nur ungenügende Hormondiagnostik durchgeführt. Hierdurch wurden die Patienten unnötigen perioperativen Risiken ausgesetzt und Verlaufskontrollen erschwert. Bei 48 % der Patienten wurde keine Computertomographie des Thorax durchgeführt, obwohl die Lunge der häufigste Ort von Metastasen ist. Bei 13 % der Patienten musste die Diagnose NN-Ca durch den Referenzpathologen revidiert werden. 11 % der Pathologiebefunde enthielten keine Information zum Resektionsstatus, obwohl dies für die weitere Behandlung und Prognose maßgeblich ist. Die Verlaufskontrollen fanden teilweise gar nicht oder verzögert statt, wengleich ein dreimonatiges Re-Staging Voraussetzung für ein optimales Patientenmanagement darstellt.

Schlussfolgerungen: Die Betreuung von Patienten mit NN-Ca in Deutschland weist relevante Defizite auf. Es ist anzunehmen, dass sich die Situation bei anderen seltenen Erkrankungen ähnlich darstellt. Für eine verbesserte Versorgung dieser Patienten ist die enge und frühzeitige Kooperation mit spezialisierten Zentren essenziell.

► Zitierweise

Johanssen S, Hahner S, Saeger W, et al.: Deficits in the management of patients with adrenocortical carcinoma in Germany. *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107(50): 885–91. DOI: 10.3238/arztebl.2010.0885

Wie bei anderen seltenen Erkrankungen sehen sich auch Patienten mit Nebennierenkarzinom (NN-Ca) häufig mit dem Problem konfrontiert, dass der erstbehandelnde Arzt keine Erfahrung mit der Krankheit hat und daher hinsichtlich der erforderlichen diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen unsicher ist. Komplizierend kommt hinzu, dass Patienten mit NN-Ca nicht nur an der malignen Raumforderung selbst, sondern oft auch an den Folgen eines Hormonexzesses leiden, der nicht immer frühzeitig erkannt wird.

Das NN-Ca (C74.0) kann in jedem Alter auftreten, und mehr als die Hälfte der Patienten ist jünger als 45 Jahre (1). Die Inzidenz liegt bei circa einer Erkrankung pro eine Million Einwohner (2, e1). Frauen sind im Verhältnis 1,5 : 1 häufiger betroffen als Männer (1, 3, e2). Bei circa 60 % der Fälle führen die klinischen Auswirkungen der autonomen Hormonproduktion zur Diagnose – in der Regel ein Cushing-Syndrom oder rasch progrediente Androgenisierungserscheinungen bei Frauen (4, 5). NN-Ca können aber auch endokrin inaktiv sein und erst durch lokale abdominale Beschwerden infolge der Raumforderung auffallen oder sie werden zufällig bei einer Untersuchung mit einem Bildgebungsverfahren entdeckt. Die Prognose hängt maßgeblich von der kompletten Resektion des Tumors und damit dem initialen Tumorstadium ab. Ist eine radikale Operation nicht möglich, beträgt das mediane Überleben nur 12 Monate (6). Die adrenotoxische Substanz Mitotane und verschiedene Chemotherapie-Protokolle können das Tumorwachstum in fortgeschrittenen Stadien oft nur kurzzeitig kontrollieren (7, 8).

Wegen der Seltenheit der Erkrankung basierten die Kenntnisse zum NN-Ca überwiegend auf retrospektiven Analysen mit geringen Fallzahlen oder auf persönlichen Erfahrungen einzelner Zentren. Da Nebennierenraumforderungen allerdings sehr häufig sind (Prävalenz circa 2–4 %) (9), gibt es seit vielen Jahren Empfehlungen zur präoperativen Diagnostik (10, 11, e3), die 2002 von einer NIH-Consensus Conference bestätigt wurden (NIH, National Institutes of Health) (12, e4).

In den letzten zehn Jahren hat sich durch Bemühungen mehrerer Arbeitsgruppen und eine enge internationale Vernetzung die Datenlage deutlich verbessert. 2003 wurde das deutsche Nebennierenkarzinom-Regis-

TABELLE 1

Aktuelle Empfehlungen zur präoperativen Diagnostik bei Verdacht auf Nebennierenkarzinom (NN-Ca)*

Präoperative Hormondiagnostik bei Verdacht auf NN-Ca	
Glucocorticoide (mindestens 3 von 4 Tests)	– Dexamethason-Hemmtest (1 mg Dexa p.o. um 23:00 h, am nächsten Morgen Cortisol i.S.) – 24-h-Sammelurin auf Cortisol – basales Cortisol (Serum) – basales ACTH (Plasma)
Mineralocorticoide	– Serum-Kalium – Aldosteron/Renin-Quotient (nur bei Hypertonie und/oder Hypokaliämie)
Sexualsteroid- und Steroidvorläufer	– DHEAS (Serum) – 17-Hydroxyprogesteron (Serum) – Androstendion (Serum) – Testosteron (Serum) – Östradiol (bei Männern und postmenopausalen Frauen)
Ausschluss Phäochromozytom	– 24-h-Sammelurin auf Katecholamine/ Metanephrine oder – Meta- und Normetanephrine im Plasma
Präoperative Bildgebung bei Verdacht auf NN-Ca	
– CT-Abdomen (idealerweise nativ und mit 10 min Kontrastmittel-Washout) oder MRT-Abdomen mit „chemical shift“ – CT-Thorax – Bei klinischem Verdacht auf Knochenmetastasen: Skelettszintigraphie – Ggf. FDG-PET	

*Empfehlungen von ENS@T (European network für the Study of Adrenal Tumors), (www.ensat.org/acc.htm)
DHEAS, Dehydroepiandrosteron-Sulfat

ter (NKR) etabliert, und deutsche, französische, italienische sowie britische Zentren haben sich in dem europäischen Nebennierentumor-Netzwerk ENSAT (European Network for the Study of Adrenal Tumors; www.ensat.org) zusammengeschlossen (e5). Ziel der vorliegenden Arbeit war es, anhand der Daten des deutschen NKR die Qualität der medizinischen Versorgung der Patienten mit NN-Ca zu evaluieren.

Methoden

Datengewinnung und Patientenkollektiv

Nach Genehmigung durch die Ethikkommission der Universitätsklinik Würzburg wurde im Jahr 2003 damit begonnen, Daten für das NKR zu erheben. Zunächst wurden retrospektiv Daten gesammelt. Mit wachsender Bekanntheit des Registers (unter anderem durch die Homepage www.nebennierenkarzinom.de) wurden immer mehr Fälle mit neu diagnostiziertem NN-Ca von den behandelnden Ärzten, aber auch zunehmend durch die Patienten selbst gemeldet. Die Telefonnummer des NKR hat sich so zu einer Art „Hotline“ für Patienten, Angehörige und ratsuchende Ärzte entwickelt.

Aktuell sind schätzungsweise zwei Drittel der deutschen Patienten im NKR registriert. Der Kontakt wird allerdings teilweise erst bei einem Rezidiv aufgenommen. So wurden bisher 42 Patienten mit dem Erstdiagnosejahr 2008 und 35 mit Erstdiagnose 2009 gemeldet,

wohingegen aus den Jahren 2005–2007 inzwischen durchschnittlich mehr als 60 Fälle/Jahr registriert sind.

Ausgehend von Arztbriefen, Operationsberichten, Pathologie- und Laborbefunden wurden Informationen zur Symptomatik, Diagnostik und Therapie durch geschultes medizinisches Personal in strukturierte Erhebungsbögen eingetragen. Diese Daten wurden dann in eine spezielle pseudonymisierte Datenbank eingegeben. Etwa alle drei Monate erfolgten Verlaufserhebungen, basierend auf der Auswertung zugesandter Arztberichte oder telefonischen Rückfragen bei den behandelnden Ärzten. Alle Patienten gaben nach entsprechender Aufklärung ihr schriftliches Einverständnis zur Datenerhebung und -auswertung.

Zum Zeitpunkt des Datenbankschlusses für diese Untersuchung (Dezember 2009) waren 591 Patienten im NKR erfasst. Patienten, bei denen noch kein Follow-up erhoben worden war (n = 25), Patienten mit Diagnosestellung vor 1998 (n = 129) sowie Kinder unter 16 Jahren (n = 34) wurden aus der Studie ausgeschlossen. Ebenfalls nicht mit in die Analyse einbezogen wurden Patienten, bei denen die Erkrankung initial im Ausland diagnostiziert worden war (n = 16). Die Erstdiagnose bei 387 Studienpatienten erfolgte in mehr als hundert verschiedenen Kliniken beziehungsweise Praxen.

Histopathologische Diagnostik und Tumorstadium

Bei den meisten der 387 Patienten lag der Befund des lokalen Pathologen zum Primärtumor vor (n = 348). Eine Bestätigung der Diagnose durch den Referenzpathologen Prof. Saeger (Marienkrankenhaus Hamburg) wurde bei möglichst vielen Patienten angestrebt und erfolgte bei 213 Studienpatienten (55 %).

Tumorstadien – Die Tumorstadien wurden anhand der ENSAT-Klassifikation festgelegt (13):

- Stadium I: Tumor ≤ 5 cm
- Stadium II: Tumor > 5 cm
- Stadium III: Tumor jeder Größe mit Umgebungsinfiltration, Befall regionärer Lymphknoten oder Tumorthrombus in der Vena cava inferior beziehungsweise Vena renalis
- Stadium IV: Fernmetastasen.

Resektionsstatus – Der Resektionsstatus wurde unterteilt in:

- R0: mikroskopisch tumorfreier Rand
- R1: mikroskopisch nachweisbarer Tumorrest
- R2: makroskopisch nachweisbarer Tumorrest, inklusive Vorhandensein von Metastasen
- Rx: keine Aussage zum Resektionsstatus.

Beurteilung der klinischen Versorgung

Als Grundlage für die Beurteilung der Qualität der jeweiligen Maßnahmen dienten die auf einer internationalen Konsensuskonferenz im Jahr 2003 in Ann Arbor (USA) zusammengefassten Handlungsrichtlinien und die Empfehlungen von ENSAT zur Versorgung von Patienten mit NN-Ca (7, 14, 15, e6) (www.ensat.org/acc.htm) – die sich allerdings nicht wesentlich von früheren Empfehlungen (10, 11) unterschieden (Tabelle 1).

Präoperative Hormondiagnostik – Die empfohlenen Untersuchungen zur endokrinen Diagnostik bei Nebennierentumoren sind in *Tabelle 1* aufgeführt. In der vorliegenden Arbeit wurde die Abklärung der hormonellen Situation bei den untersuchten Patienten dann als vollständig definiert, wenn folgende Testungen erfolgt waren:

- mindestens einer der in *Tabelle 1* angegebenen Tests zum Ausschluss eines Hypercortisolismus
 - eine Testung im Bereich Sexualhormone/Steroidvorläufer
 - ein Test zum Ausschluss eines Phäochromozytoms.
- Anderenfalls wurde die Hormondiagnostik als unvollständig klassifiziert.

Bildgebung: Empfohlen werden eine Computertomographie (CT) oder alternativ eine Kernspintomographie (MRT) des Abdomens und zusätzlich ein Thorax-CT, da seit vielen Jahren bekannt ist, dass die Lunge der häufigste Metastasierungsort ist (16). Bei klinischem Verdacht auf Knochenmetastasen ist eine Knochenszintigraphie durchzuführen. Auch wenn erste Daten den Wert der Positronenemissionstomographie mit F-18-Fluorodesoxyglucose (FDG-PET) zur Diskriminierung von Nebennierentumoren belegen (17), gilt diese Diagnostik noch nicht als Standard; sie kann aber im Einzelfall hilfreich sein.

Nachsorge: Wegen des hohen Rezidivrisikos wird eine engmaschige und langfristige Nachsorge empfohlen. In den ersten zwei Jahren nach der Erstoperation beinhaltet dies dreimonatige Verlaufskontrollen mittels CT- oder MRT-Abdomen und Thorax-CT sowie die Bestimmung der endokrinologischen Tumormarker bei hormonell aktiven Tumoren.

Ergebnisse

Merkmale des Studienkollektivs

Die Charakteristika der 387 Studienpatienten sind in *Tabelle 2* aufgelistet. Es handelte sich um 242 Frauen und 145 Männer im Alter zwischen 16 und 86 Jahren (Median 52 Jahre). Zur Diagnosestellung eines Nebennierenkarzinoms führten am häufigsten ein Cushing-Syndrom, lokale Beschwerden durch die Raumforderung (zum Beispiel abdominales Druckgefühl, Rücken- oder Flankenschmerzen) oder Virilisierung. Eine Feminisierung (Gynäkomastie, Hodenatrophie) durch östrogenproduzierende Tumoren kam eher selten vor. Auffallend war der hohe Anteil an Tumoren, die als Zufallsbefund bei Bildgebung aus anderen Gründen entdeckt wurden („Inzidentalome“, 16%).

Bei Erstdiagnose lag bei den meisten Patienten ein Tumorstadium II (39%) vor, gefolgt von der bereits metastasierten Erkrankung (Stadium IV) in 30% der Fälle. Bei 89% wurde der Primarius operiert.

Präoperative Hormondiagnostik

Genaue Angaben zu Art und Umfang der durchgeführten Hormondiagnostik waren bei 352 der 387 Studienpatienten vorhanden. Trotz der gemessen an den Empfehlungen von ENSAT großzügigen Definition konnte nur bei 20% der Patienten die hormonelle Diagnostik

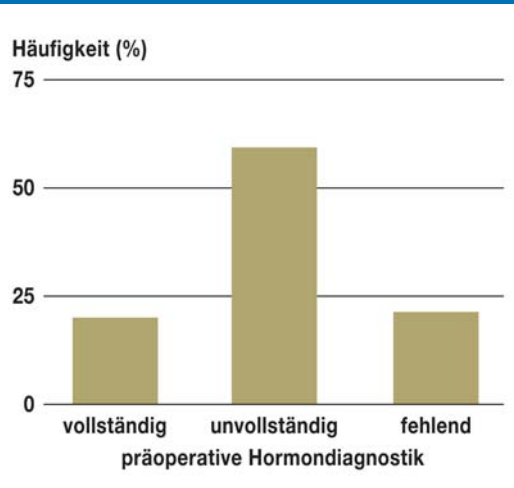
TABELLE 2

Charakteristika des Studienkollektivs

Gesamt	387
– Frauen	242
– Männer	145
Alter	
– Median	52
– Minimal- bis Maximalalter	16–86
Stadium (ENSAT-Klassifikation^{*1})	
– Stadium I	19 (5%)
– Stadium II	150 (39%)
– Stadium III	96 (25%)
– Stadium IV	119 (30%)
– nicht sicher klassifizierbar/unbekannt	3 (1%)
Symptomatik, die zur Diagnostik führte (z. T. Mehrfachnennungen)	
– Cushing-Syndrom	115 (29%)
– abdominale Beschwerden, Rückenschmerzen	91 (24%)
– Androgenisierung/Virilisierung	59 (24% der Frauen)
– Feminisierung	8 (6% der Männer)
– isolierte arterielle Hypertonie	39 (10%)
– Allgemeinsymptome	26 (7%)
– „Inzidentalom“ ^{*2}	61 (16%)
– tastbare Raumforderung	3 (< 1%)
– Sonstiges (z. B. Dyspnoe)	14 (4%)
– unbekannt	26 (7%)

^{*1} (13); ^{*2} Bildgebung aus anderen Gründen ohne Verdacht auf eine Nebennierenerkrankung

GRAFIK 1



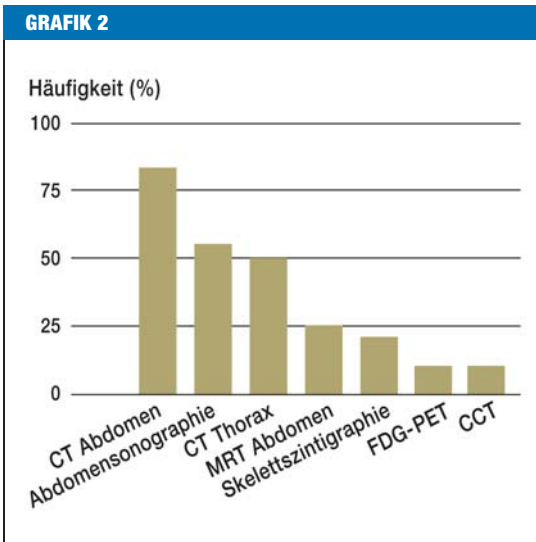
Präoperative Hormondiagnostik bei Patienten mit Nebennierenkarzinom in Deutschland (1998–2009, n = 352, 16–86 Jahre)

Definitionen:

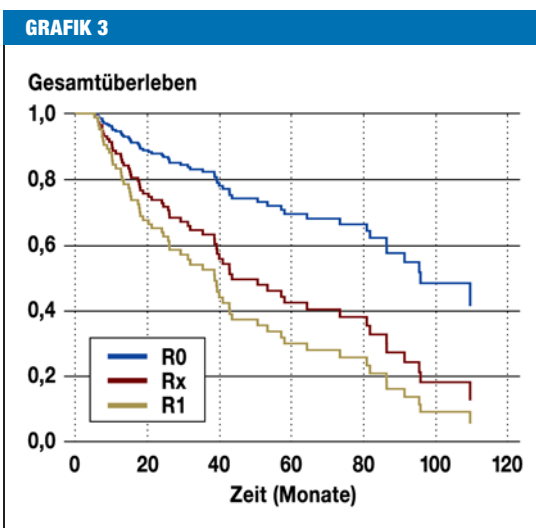
Präoperative Hormondiagnostik vollständig:
jeweils mindestens ein Test zur Diagnostik eines Hypercortisolismus
+ mindestens ein Sexualhormon/Steroidvorläufer
+ Ausschluss Phäochromozytom;

Präoperative Hormondiagnostik unvollständig:
alle anderen Konstellationen;

Präoperative Hormondiagnostik fehlend:
keinerlei endokrine Testung



Häufigkeit der verwendeten bildgebenden Verfahren zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bei Patienten mit Nebennierenkarzinom in Deutschland (1998–2009, n = 370, 16–86 Jahre)



Tumorstadium-adjustiertes Überleben (nach Cox-Regressions-Analyse) in Abhängigkeit vom Resektionsstatus bei Patienten mit Nebennierenkarzinom in Deutschland (1998–2009, n = 180)

Ausgeschlossen wurden alle Patienten im Stadium IV und Patienten mit Tumorkapselverletzung.

Patienten mit R2-Resektion wurden aufgrund der geringen Fallzahl (n = 6) nicht analysiert.

R0 = mikroskopisch komplette Resektion (n = 149)

R1 = mikroskopisch nachweisbare Tumorreste (n = 16); Hazard ratio für Tod im Vergleich zur R0-Gruppe 3,3; (95%-Konfidenzintervall: 1,8–6,0; p < 0,01)

RX = keine Aussage zum Resektionsstatus gemacht (n = 19); Hazard ratio für Tod im Vergleich zur R0 Gruppe 2,3; (95%-Konfidenzintervall: 1,07–5,2; p = 0,03)

als vollständig bewertet werden (Grafik 1). Bei den meisten Patienten (59 %) war die Testung unvollständig, so wurden beispielsweise bei Frauen häufig nur die Androgene bestimmt, aber es wurde nicht nach einem Cushing-Syndrom gefahndet. Bei 31 Patienten wurde präoperativ lediglich ein Phäochromozytom ausgeschlossen. Bei jedem Fünften wurde vor der Operation keine Hormondiagnostik durchgeführt (n = 73, 21 %).

Bildgebung

Von 370 Studienpatienten waren Angaben über die Bildgebung bei der initialen Diagnostik verfügbar. In Grafik 2 ist dargestellt, wie häufig welches bildgebende Verfahren eingesetzt wurde. Als wesentliches Ergebnis ist festzuhalten, dass bei fast der Hälfte der Patienten (48 %) keine thorakale Schnittbildgebung vorgenommen wurde. Bei den 194 Patienten, bei denen ein Thorax-CT veranlasst worden war, waren Lungenmetastasen in gut einem Drittel der Fälle (n = 65, 34 %) bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose nachweisbar.

Dokumentation des Resektionsstatus

Anhand der OP-Berichte und histologischen Befundungen wurde die Dokumentation des Resektionsergebnisses (R-Status) untersucht. In die Analyse wurden nur Patienten in den Stadien I–III und ohne intraoperative Verletzung der Tumorkapsel einbezogen (n = 192). Von 180 der 192 Patienten waren ausreichend Unterlagen verfügbar. In 80 % der Fälle gelang eine R0-Resektion, wobei dies häufig nur indirekt dem Pathologiebericht zu entnehmen war. Bei 7 % der Patienten verblieben mikroskopische, bei 2 % makroskopisch nachweisbare Tumorreste (R1- beziehungsweise R2-Resektion). In 11 % waren die Angaben im Pathologiebefund nicht ausreichend, um Aussagen über den Resektionserfolg treffen zu können (Rx). In einer Überlebensanalyse mittels Cox-Regression zeigte sich, dass die Patienten mit Rx-Resektion – genau wie nach R1-Resektion – ein signifikant schlechteres (Tumorstadium-adjustiertes) Gesamtüberleben haben als Patienten mit R0-Resektion (Grafik 3).

Fehldiagnosen

Bei der Auswertung der Pathologiebefunde fiel eine überraschend hohe Zahl von Fehldiagnosen auf. Von 2006–2009 war bei 161 dem NKR gemeldeten Patienten eine zweite Begutachtung des Tumormaterials durch den Referenzpathologen veranlasst worden. Bei 21 Patienten (13 %) musste daraufhin die Diagnose NN-Ca revidiert werden. Mehrfach handelte es sich um Nebennierenmetastasen anderer Malignome, maligne Phäochromozytome, Nierenzellkarzinome und Sarkome.

Nachsorge

Bei 350 der 387 Studienpatienten lagen Informationen zum ersten Re-Staging vor. Von diesen Patienten wurde bei weniger als 40 % eine erste Bildgebungskontrolle innerhalb von drei Monaten durchgeführt (Grafik 4). Bei etwa einem Drittel fand die erste Nachsorgeuntersuchung erst 7 Monate nach der Operation oder noch später statt, bei 16,5 % erst nach mehr als einem Jahr.

Diskussion

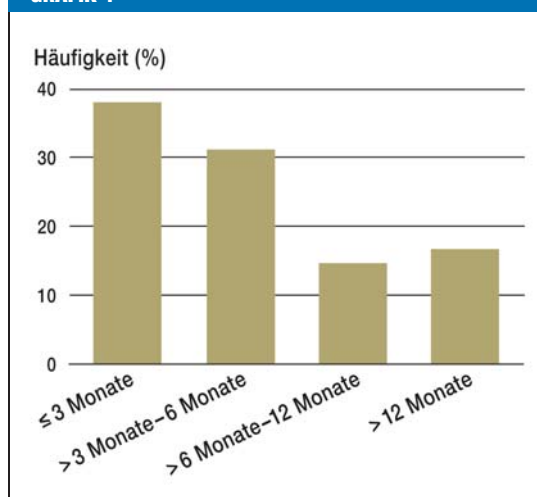
Die vorliegende Auswertung von Daten des deutschen Nebennierenkarzinom-Registers deckt vielfältige Mängel in der medizinischen Versorgung von Patienten mit NN-Ca in Deutschland auf. Bei den meisten Patienten waren die präoperative Hormondiagnostik, das Staging, die pathologische Diagnostik beziehungsweise die Nachsorge ungenügend, obwohl es seit vielen Jahren Empfehlungen zur präoperativen Diagnostik gibt (7, 10–12, e3).

Alarmierend sind die Ergebnisse zur präoperativen Hormondiagnostik. Bei einem Großteil der Patienten war die Abklärung der hormonellen Situation unvollständig; bei jedem Fünften wurde präoperativ überhaupt keine Hormondiagnostik veranlasst, obwohl seit vielen Jahren eine sorgfältige endokrinologische Diagnostik vor der Operation eines Nebennierentumors als obligat gilt (10–12, e7). Dadurch wurden die Patienten unnötigen perioperativen Risiken ausgesetzt. Bei einem Cushing-Syndrom kommt es peri- und postoperativ zu einer Nebenniereninsuffizienz und eine entsprechende Glucocorticoid-Substitution ist lebensnotwendig (18). Hierbei ist zu beachten, dass ein relevanter Hypercortisolismus auch dann vorliegen kann, wenn klinisch kein Anhalt für ein Cushing-Syndrom zu erkennen ist (sogenanntes subklinisches Cushing-Syndrom). Desweiteren ist präoperativ immer ein Phäochromozytom auszuschließen, da die Operation eines Phäochromozytoms ohne medikamentöse Vorbehandlung zu lebensbedrohlichen Komplikationen führen kann (19). Allein anhand der Schnittbildgebung lassen sich Phäochromozytome und NN-Ca oft nicht unterscheiden. Zusätzlich ergeben sich aus der Hormondiagnostik Hinweise auf die Dignität des Tumors. Für ein Karzinom sprechen zum Beispiel hohe Serumkonzentrationen von Androgenen, die Sekretion von Steroidvorläufern oder eine Östrogenproduktion bei Männern. Die präoperative Hormondiagnostik dient außerdem der Etablierung von Tumormarkern.

Eine unvollständige Bildgebung zum Zeitpunkt der Erstdiagnose kann für die Patienten ebenfalls schwerwiegende Folgen haben. Die Eingruppierung ins falsche Tumorstadium zieht häufig eine inadäquate Therapieentscheidung nach sich. Obwohl seit langem bekannt ist, dass die Lunge beim NN-Ca das am häufigsten von Metastasen betroffene Organ ist (1, 16), wurde bei fast der Hälfte der Patienten kein CT des Thorax veranlasst. Mehr als ein Drittel derjenigen Patienten, die ein Thorax-CT erhielten, wiesen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bereits Lungenmetastasen auf, so dass davon auszugehen ist, dass bei einem erheblichen Teil der übrigen Patienten Lungenmetastasen unentdeckt blieben und eine disseminierte Erkrankung (Stadium IV) somit nicht erfasst wurde.

Nicht nur die korrekte Stadieneinteilung, sondern auch eine genaue Beschreibung des Resektionserfolges (R-Status) ist für die Prognoseabschätzung und Festlegung der weiteren Behandlung von erheblicher

GRAFIK 4



Dauer bis zur ersten postoperativen Verlaufskontrolle (Bildgebung) bei Patienten mit Nebennierenkarzinom in Deutschland (1998–2009, n = 350, 17–86 Jahre)

Bedeutung. Patienten mit R1- oder Rx-Resektion haben – auch nach Adjustierung für das Tumorstadium – eine signifikant schlechtere Prognose als Patienten mit R0-Resektion. Entsprechend wird in den ersten beiden Gruppen neben einer Mitotane-Therapie eine adjuvante Bestrahlung des Tumorbettes empfohlen (20, e8). Es ist anzunehmen, dass sich in der Rx-Gruppe sowohl Patienten mit R0- als auch mit R1-Resektion befinden, sodass individuelle Therapieentscheidungen erschwert sind.

Wie die hohe Rate an Fehldiagnosen unterstreicht, ist insbesondere bei endokrin inaktiven Tumoren der Nebenniere eine Referenzhistologie zu veranlassen, da die histologische Abgrenzung eines NN-Ca von anderen Malignomen und teilweise auch gutartigen Läsionen der Nebenniere schwierig ist.

Im Falle eines Rezidivs nimmt die erneute Operation eine wichtige Stellung ein, da es Hinweise gibt, dass sich hierdurch das Gesamtüberleben der Patienten verbessert (7, 21, 22, e9). Aus diesem Grund sind regelmäßige Verlaufskontrollen erforderlich, um den Zeitpunkt für eine Rezidivoperation nicht zu verpassen. Bei etwa einem Drittel der Patienten erfolgte das erste Re-Staging nicht innerhalb der ersten sechs Monate, bei 17 % sogar erst nach mehr als einem Jahr. Mit diesem Vorgehen wird den Patienten teilweise die Chance auf eine optimale Therapie eines Rezidivs genommen.

Unter Annahme einer kurativen Operation wurde bei Patienten mit NN-Ca in der Vergangenheit oft auf regelmäßige Verlaufskontrollen verzichtet. Das Rezidivrisiko ist aber hoch. Es wurden Rezidivraten

von bis zu 80 % nach radikaler Resektion berichtet (23, e10). Neben dem frühzeitigen Erkennen von Rezidiven spielen in der postoperativen Phase zunehmend auch adjuvante Therapiekonzepte eine Rolle. So wurde kürzlich in einer italienisch-deutschen Untersuchung gezeigt, dass eine adjuvante Therapie mit Mitotane das Rezidivrisiko signifikant senken und das 5-Jahres-Überleben signifikant verlängern kann (medianes rezidivfreies Überleben mit Mitotane 42 Monate versus 10 und 25 Monate in der italienischen beziehungsweise deutschen Kontrollgruppe, $p < 0,001$ beziehungsweise $p = 0,005$) (24). Die Behandlung mit Mitotane, einem Abkömmling des Insektizids DDT, erfordert große Erfahrung und eine sorgfältige Überwachung der Patienten (25, e11), daher ist die Zusammenarbeit mit einem spezialisierten Zentrum unerlässlich. Zusätzlich ist in der Nachsorge die Hormonsituation zu evaluieren, um eine mögliche Unterfunktion beziehungsweise einen erneuten Hormonexzess rechtzeitig zu behandeln.

Limitationen der Studie

Die vorliegende Studie ist durch die teilweise retrospektive Art der Datenerhebung limitiert. Zusätzlich ist der formale Evidenzgrad der zugrunde gelegten Empfehlungen als niedrig („Expertenmeinung“) einzustufen. Darüber hinaus ist eine fehlende oder unvollständige Dokumentation nicht immer mit unterlassener Diagnostik gleichzusetzen – es wurde allerdings versucht, dies zu berücksichtigen. Demgegenüber ist zu vermuten, dass es sich bei den Fällen, die dem Register gemeldet wurden, bereits um die im Vergleich zur „Dunkelziffer“ besser versorgten Patienten handelt, sodass das tatsächliche Ausmaß der Betreuungsdefizite möglicherweise noch größer ist als beschrieben.

Fazit

Bei der Auswertung der Daten des NKR wurden relevante Defizite in der medizinischen Versorgung von Patienten mit NN-Ca in Deutschland festgestellt. Eine optimale Diagnostik und Therapie bei seltenen Erkrankungen sind – gerade unter den Bedingungen knapper Zeitressourcen – eine Herausforderung. Die dargestellten Defizite sind demnach nicht unerwartet und vermutlich paradigmatisch für seltene Erkrankungen. Die frühzeitige Anbindung an ein spezialisiertes Zentrum ist ein entscheidendes Hilfsmittel. Erfreulicherweise gibt es inzwischen zunehmend die Möglichkeit, NN-Ca-Patienten innerhalb von klinischen Studien zu behandeln. Die noch laufende erste randomisierte Studie beim NN-Ca (www.firm-act.org) wird erstmalig eine evidenzbasierte Therapie für die fortgeschrittene Erkrankung etablieren. Nähere Informationen über die aktuellen Studien stehen jeweils unter der Homepage des NKR (www.nebennierenkarzinom.de) zur Verfügung. Die Entwicklungen der letzten Jahre geben Anlass zur Hoffnung, dass sich die Betreuung der Patienten künftig verbessern wird.

KERNAUSSAGEN

- In Deutschland lassen sich bei Patienten mit Nebennierenkarzinom (NN-Ca) in Bezug auf Hormondiagnostik, Bildgebung, histologische Befundung und Nachsorge erhebliche Mängel feststellen.
- Durch eine inkomplette oder fehlende Hormondiagnostik vor Operation eines Nebennierentumors werden die Patienten unnötigen Risiken ausgesetzt wie zum Beispiel der Gefahr einer peri- beziehungsweise postoperativen NN-Insuffizienz.
- Unvollständige Staging-Untersuchungen sowie die fehlende Bestimmung des Resektionsstatus erschweren Therapieentscheidungen.
- Zur Verbesserung der medizinischen Versorgung von Patienten mit NN-Ca wird eine frühzeitige Kontaktaufnahme mit einem spezialisierten Zentrum empfohlen.
- Zahlreiche strukturelle Veränderungen wie die Einrichtung nationaler Register und die Gründung des europäischen Nebennierentumor-Netzwerkes ENSAT sowie die Initiierung mehrerer kontrollierter prospektiver Studien zum NN-Ca führten in den letzten Jahren zu einer verbesserten Datenlage und werden es in naher Zukunft ermöglichen, erstmals evidenzbasierte Therapiestandards zu etablieren (aktuelle Informationen: www.nebennierenkarzinom.de).

Interessenkonflikt

HRA Pharma hat die Arbeitsgruppe finanziell für In-vitro-Untersuchungen von Mitotan in Nebennierenzellen unterstützt.

PD Dr. Fassnacht und Prof. Allolio sind Prüfarzte einer von HRA Pharma (Frankreich) unterstützen klinischen Studie zur Pharmakokinetik von Mitotan. PD Dr. Fassnacht ist zudem Principle Investigator Leiter der klinischen Prüfung und Prof. Allolio ist Prüfarzt einer von Pfizer unterstützten klinischen Studie zu Sunitinib.

Dr. Willenberg erhielt finanzielle Unterstützung für die Untersuchung der Mitotanwirkung auf die Funktion von Nebennierenrinndenzellen in vitro von der Firma HRA Pharma.

Dr. Johanssen, Dr. Hahner, Prof. Saeger, PD Dr. Quinkler, Prof. Beuschlein, Prof. Dralle, Haaf, Dr. Jurovich, Dr. Dr. Kroiss, Prof. Langer, Prof. Oelkers, Dr. Spahn, Dr. Mäder, erklären, dass kein Interessenkonflikt im Sinne der Richtlinien des International Committee of Medical Journal Editors besteht.

Manuskriptdaten

eingereicht: 12. 10. 2009, revidierte Fassung angenommen: 3. 3. 2010

LITERATUR

1. Fassnacht M, Allolio B: Clinical management of adrenocortical carcinoma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009; 23: 273–89.
2. Kebebew E, Reiff E, Duh QY, Clark OH, McMillan A: Extent of Disease at Presentation and Outcome for Adrenocortical Carcinoma: Have We Made Progress? *World J Surg* 2006; 30: 872–8.
3. Bilimoria KY, Shen WT, Elaraj D, et al.: Adrenocortical carcinoma in the United States: treatment utilization and prognostic factors. *Cancer* 2008; 113: 3130–6.
4. Abiven G, Coste J, Groussin L, et al.: Clinical and biological features in the prognosis of adrenocortical cancer: poor outcome of cortisol-secreting tumors in a series of 202 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2650–5.

5. Johanssen S, Fassnacht M, Brix D, et al.: Das Nebennierenkarzinom – Diagnostik und Therapie. [Adrenocortical carcinoma: Diagnostic work-up and treatment]. *Urologe A* 2008; 47: 172–81.
6. Icard P, Goudet P, Charpenay C, et al.: Adrenocortical carcinomas: surgical trends and results of a 253-patient series from the French Association of Endocrine Surgeons study group. *World J Surg* 2001; 25: 891–7.
7. Schteingart DE, Doherty GM, Gauger PG, et al.: Management of patients with adrenal cancer: recommendations of an international consensus conference. *Endocr Relat Cancer* 2005; 12: 667–80.
8. Assie G, Antoni G, Tissier F, et al.: Prognostic parameters of metastatic adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 148–54.
9. Mansmann G, Lau J, Balk E, Rothberg M, Miyachi Y, Bornstein SR: The clinically inapparent adrenal mass: update in diagnosis and management. *Endocr Rev* 2004; 25: 309–40.
10. Kloos RT, Gross MD, Francis IR, Korobkin M, Shapiro B: Incidentally discovered adrenal masses. *Endocr Rev* 1995; 16: 460–84.
11. Allolio B, Reincke M: Das Nebenniereninzidentalom: Die Kunst der Beschränkung in Diagnostik und Therapie. *Dtsch Arztebl* 1995; 92(11): A 764–70.
12. Grumbach MM, Biller BM, Braunstein GD, et al.: Management of the clinically inapparent adrenal mass („incidentaloma“). *Ann Intern Med* 2003; 138: 424–9.
13. Fassnacht M, Johanssen S, Quinkler M, et al.: Limited prognostic value of the 2004 International Union Against Cancer staging classification for adrenocortical carcinoma: proposal for a Revised TNM Classification. *Cancer* 2009; 115: 243–50.
14. Fassnacht M, Hahner S, Banfelder N, Weismann D, Allolio B: Diagnostik und Therapie des Nebennierenrinden-Karzinoms. *Dtsch Arztebl* 2005; 102(23): A 1670–5.
15. Libe R, Fratticci A, Bertherat J: Adrenocortical cancer: pathophysiology and clinical management. *Endocr Relat Cancer* 2007; 14: 13–28.
16. Hutter AM Jr, Kayhoe DE: Adrenal cortical carcinoma. Clinical features of 138 patients. *Am J Med* 1966; 41: 572–80.
17. Groussin L, Bonardel G, Silvera S, et al.: 18F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography for the diagnosis of adrenocortical tumors: a prospective study in 77 operated patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 1713–22.
18. Bornstein SR: Predisposing factors for adrenal insufficiency. *N Engl J Med* 2009; 360: 2328–39.
19. Lenders JW, Eisenhofer G, Mannelli M, Pacak K: Pheochromocytoma. *Lancet* 2005; 366: 665–75.
20. Polat B, Fassnacht M, Pfreundner L, et al.: Radiotherapy in adrenocortical carcinoma. *Cancer* 2009; 115: 2816–23.
21. Bellantone R, Ferrante A, Boscherini M, et al.: Role of reoperation in recurrence of adrenal cortical carcinoma: results from 188 cases collected in the Italian National Registry for Adrenal Cortical Carcinoma. *Surgery* 1997; 122: 1212–8.
22. Schulick RD, Brennan MF: Long-term survival after complete resection and repeat resection in patients with adrenocortical carcinoma. *Ann Surg Oncol* 1999; 6: 719–26.
23. Stojadinovic A, Ghossein RA, Hoos A, et al.: Adrenocortical carcinoma: clinical, morphologic, and molecular characterization. *J Clin Oncol* 2002; 20: 941–50.
24. Terzolo M, Angeli A, Fassnacht M, et al.: Adjuvant mitotane treatment in patients with adrenocortical carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356: 372–80.
25. Daffara F, De Francia S, Reimondo G, et al.: Prospective evaluation of mitotane toxicity in adrenocortical cancer patients treated adjuvantly. *Endocr Relat Cancer* 2008; 15: 1043–53.

Anschrift für die Verfasser

PD Dr. med. Martin Fassnacht
 Prof. Dr. med. Bruno Allolio
 Medizinische Klinik und Poliklinik I des Universitätsklinikums Würzburg
 Schwerpunkt Endokrinologie und Diabetologie
 Zentrum für Innere Medizin (ZIM)
 Oberdürrbacher Straße 6
 97080 Würzburg
 E-Mail: fassnacht_m@medizin.uni-wuerzburg.de
 E-Mail: allolio_b@medizin.uni-wuerzburg.de

SUMMARY

Deficits in the Management of Patients with Adrenocortical Carcinoma in Germany

Background: Adrenocortical carcinoma (ACC) is a rare tumor with a poor prognosis. Often, the physicians who first treat patients with ACC have no prior experience with the disease. The aim of our study was to evaluate the quality of medical care for patients with ACC in Germany.

Methods: Data from the German ACC registry were analyzed with regard to the patients' preoperative diagnostic evaluation, histopathological reporting, and clinical follow-up. The findings were compared with the recommendations of the European Network for the Study of Adrenal Tumors (ENSAT).

Results: Data were analyzed from 387 patients who had been given an initial diagnosis of ACC in the years 1998 to 2009. 21% of them underwent no hormonal evaluation before surgery, and 59% underwent an inadequate hormonal evaluation. This exposed the patients to unnecessary perioperative risks and impaired their follow-up. 48% did not undergo CT scanning of the chest, even though the lungs are the most frequent site of metastases of ACC. For 13% of the patients, the diagnosis of ACC was later revised by a reference pathologist. For 11% of the patients, the histopathology report contained no information about resection status, even though this is an important determinant of further treatment and prognosis. Optimal management requires re-staging at three-month intervals, yet some patients underwent re-staging only after a longer delay, or not at all.

Conclusions: We have identified significant deficits in the care of patients with ACC in Germany. We suspect that the situation is similar for other rare diseases. The prerequisite to better care is close and early cooperation of the treating physicians with specialized centers.

Zitierweise

Johanssen S, Hahner S, Saeger W, et al.: Deficits in the management of patients with adrenocortical carcinoma in Germany. *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107(50): 885–91. DOI: 10.3238/arztebl.2010.0885



Mit „e“ gekennzeichnete Literatur:
www.aerzteblatt.de/lit5010

The English version of this article is available online:
www.aerzteblatt-international.de

ORIGINALARBEIT

Defizite in der klinischen Betreuung von Patienten mit Nebennierenkarzinom

Sarah Johanssen, Stefanie Hahner, Wolfgang Saeger, Marcus Quinkler, Felix Beuschlein, Henning Dralle, Michaela Haaf, Matthias Kroiss, Christian Jurowich, Peter Langer, Wolfgang Oelkers, Martin Spahn, Holger S. Willenberg, Uwe Mäder, Bruno Allolio, Martin Fassnacht

eLITERATUR

- e1. Golden SH, Robinson KA, Saldanha I, Anton B, Ladenson PW: Clinical review: Prevalence and incidence of endocrine and metabolic disorders in the United States: a comprehensive review. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 1853–78.
- e2. Wooten MD, King DK: Adrenal cortical carcinoma. Epidemiology and treatment with mitotane and a review of the literature. *Cancer* 1993; 72: 3145–55.
- e3. Osella G, Terzolo M, Borretta G, et al.: Endocrine evaluation of incidentally discovered adrenal masses (incidentalomas) [see comments]. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 1532–9.
- e4. NIH-State-of-science-art-statement Management of the Clinically Inapparent Adrenal Mass (Incidentaloma) February 4–6, 2002. http://consensus.nih.gov/ta/021/021_statement.htm 2002
- e5. Koschker AC, Fassnacht M, Hahner S, Weismann D, Allolio B: Adrenocortical carcinoma—improving patient care by establishing new structures. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006; 114: 45–51.
- e6. Allolio B, Fassnacht M: Clinical review: Adrenocortical carcinoma: clinical update. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2027–37.
- e7. Fassnacht M, Kenn W, Allolio B: Adrenal tumors: how to establish malignancy? *J Endocrinol Invest* 2004; 27: 387–99.
- e8. Fassnacht M, Hahner S, Polat B, et al.: Efficacy of adjuvant radiotherapy of the tumor bed on local recurrence of adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 4501–4.
- e9. Jensen JC, Pass HI, Sindelar WF, Norton JA: Recurrent or metastatic disease in select patients with adrenocortical carcinoma. Aggressive resection vs chemotherapy. *Arch Surg* 1991; 126: 457–61.
- e10. Pommier RF, Brennan MF: An eleven-year experience with adrenocortical carcinoma. *Surgery* 1992; 112: 963–70; discussion 970–1.
- e11. Hahner S, Fassnacht M: Mitotane for adrenocortical carcinoma treatment. *Curr Opin Investig Drugs* 2005; 6: 386–94.