

Behandlung des metastasierten Nebennierenkarzinoms mit Suramin

B. Allolio, C. Jaurisch-Hancke, M. Reincke, W. Arlt, U. Metzler und W. Winkelmann

Medizinische Universitätsklinik II und Poliklinik (Direktor: Prof. Dr. W. Kaufmann), Köln, und Röntgeninstitut und Strahlenklinik (Chefarzt: Privatdozent Dr. J. P. Hedde), Krankenhaus Köln-Merheim

Bei einem 45jährigen Patienten wurde im April 1986 ein rechtsseitiges Nebennierenrindenzarzinom (978 g) entfernt und das Tumorbett postoperativ mit 40 Gy bestrahlt. Wegen multipler Lungenmetastasen wurde im Januar und im Juni 1987 eine Polychemotherapie mit Cisplatin, Etoposid und Bleomycin durchgeführt, ohne daß eine Befundbesserung erreicht wurde. Auch eine Therapie mit Mitotan (Lysodren®) blieb wirkungslos und mußte wegen schwerer Nebenwirkungen beendet werden. Im August 1987 wurde eine Therapie mit Suramin (Germanin®) begonnen. Nach einer Aufsättigungsdosis von 10,7 g über 6 Wochen kam es zu einer nahezu vollständigen Rückbildung der Lungenmetastasen. Während einer niedrig dosierten Erhaltungstherapie mit Suramin wurden im Januar 1988 erneut Lungenmetastasen nachweisbar. Eine Dosissteigerung führte zu Wachstumsstillstand, nicht jedoch zur Rückbildung der Metastasen. Der Patient starb im April 1988 überraschend an akutem Kreislaufversagen. Die Suramin-Therapie war 6 Wochen zuvor bei Bronchopneumonie und verschlechtertem Allgemeinzustand beendet worden. Nebenwirkungen der Suramin-Therapie waren Thrombozytopenie, Gerinnungsstörungen und eine mäßiggradige Proteinurie.

Treatment of metastasizing adrenal carcinoma with suramin

A right adrenocortical carcinoma (weighing 978 g) was removed from a 45-year-old man in April 1986, the tumour-bed then being irradiated with 40 Gy. Subsequently discovered multiple lung metastases were treated with cisplatin, etoposide and bleomycin, without improvement. Treatment with mitotane (Lysodren®) was also without effect and had to be discontinued because of severe side effects. Treatment with suramin (Germanin®) was begun in August 1987. After a loading dose of 10.7 g for six weeks the lung metastases regressed almost completely. But lung metastases were again demonstrated in January 1988 during a low-dose maintenance regimen of suramin. Increased dosage arrested further growth, but achieved no regression of the metastases. The patient died unexpectedly in April 1988 of acute circulatory failure. Suramin administration had been discontinued six weeks earlier because of bronchopneumonia and general deterioration. Thrombocytopenia, coagulation disorders and moderate proteinuria were the side effects of suramin treatment.

Das Nebennierenrindenzarzinom ist eine seltene bösartige Geschwulst mit einer Inzidenz von etwa 1 : 1 700 000 (12). Zur Behandlung wird üblicherweise die adrenotoxische Substanz Mitotan* eingesetzt (2, 8, 11). Obwohl in seltenen Fällen eine Heilung damit erreicht werden kann (2), spricht im allgemeinen nur eine Minderheit der Patienten auf dieses Mittel an, und bei ihnen ist die Besserung in fast allen Fällen nur vorübergehender Natur. Außerdem ist die Behandlung mit Mitotan oft durch schwere neurologische und gastrointestinale Nebenwirkungen begrenzt. Verschiedene Zytostatika, zum Beispiel Vinblastin, Melphalan und Doxorubicin, sind therapeutisch versucht worden

(12); ihre Wirksamkeit beim Nebennierenrindenzarzinom ist jedoch zweifelhaft, und die mittlere Lebenserwartung nach Beginn einer Tumorthherapie beträgt etwa 8 Monate (11).

Kürzlich berichteten Feuillan und Mitarbeiter (5) über die adrenotoxische Wirkung von Suramin bei Cynomolgus-Affen. Die Befunde sprachen für eine therapeutische Wirksamkeit von Suramin beim Nebennierenrindenzarzinom. Wir haben deshalb einen Therapieversuch mit Suramin bei einem 45jährigen Patienten mit metastasiertem Nebennierenrindenzarzinom unternommen.

Tab. 1 Laboratoriumsbefunde vor und während der Behandlung mit Suramin

Parameter	nach Beginn der Suramin-Therapie				
	vor Behandlung 8/87	9/87	10/87	1/88	2/88
Hämoglobin (g/dl)	9,5	9,9	10,3	9,8	8,7
Leukozyten (μl^{-1})	5900	4900	5400	6200	7200
Blutsenkungsreaktion (mm/h)	100	62	35	133	128
Thrombozyten (μl^{-1})	200 000	167 000	71 000	104 000	48 000
Quick-Wert (%)	100	93	100	100	40
PTT (s)	32	32	29	28	52
Harnstoff (mg/dl)	52	21	42	41	39
Kreatinin (mg/dl)	1,4	1,2	1,4	1,6	1,7
Albumin im Urin (mg/24 h)	18	144	124	89	122
GPT (U/l)	119	24	41	19	40
alkalische Phosphatase (U/l)	297	205	239	429	478

Kasuistik

Vorgeschichte: Bei dem 45jährigen Patienten wurde im März 1986 eine große abdominale Raumforderung (12,6 × 9,1 cm) kranial der rechten Niere nachgewiesen. Im April 1986 wurde die Geschwulst zusammen mit der rechten Niere entfernt. Die histologische Untersuchung ergab ein Nebennierenrindenzinon (Gewicht 978 g) mit hoher mitotischer Aktivität und Gefäßeinbrüchen. Postoperativ wurde eine Bestrahlung des Tumorbettes durchgeführt (40 Gy). Anfang September 1986 wurden bei einer Röntgenaufnahme des Thorax erstmals metastasenverdächtige Rundherde festgestellt, die im weiteren Verlauf rasch an Zahl und Größe zunahmten. Ende Oktober 1986 wurden bei einer Thorakotomie zwei Rundherde entfernt, deren histologische Aufarbeitung den Nachweis von Metastasen des Nebennierenrindenzinons erbrachte. Ein Computertomogramm des Thorax zeigte im Januar 1987 multiple Lungenmetastasen mit Durchmesser von 1–2 cm. Noch im gleichen Monat wurde eine Polychemotherapie mit Cisplatin (75 mg), Etoposid (170 mg) und Bleomycin (60 mg) eingeleitet, die zu keiner Rückbildung der Metastasen führte; auch eine Wiederholung dieses Therapieschemas Anfang Juni 1987 war erfolglos. Eine vollständige endokrinologische Untersuchung nach Abschluß der ersten Chemotherapie sprach für ein adrenogenitales Syndrom mit 21-Hydroxylasemangel ohne Salzverlust. Nach Verabreichung von hochdosiertem Dexamethason über 3 Tage konnte das deutlich erhöhte 17 α -Hydroxyprogesteron von 417 nmol/l nur auf 56 nmol/l supprimiert werden, so daß eine geringgradige Steroidproduktion durch die Metastasen angenommen wurde. Eine Glucocorticoidbehandlung mit Hydrocortison (10 mg morgens) und Dexamethason (0,5 mg abends) wurde eingeleitet. Am 8. Juni war der zweite Polychemotherapie-Zyklus abgeschlossen, am 27. Juni wurde der Patient in unsere Klinik verlegt, und gleichzeitig wurde eine Behandlung mit Mitotan eingeleitet. Sie wurde bis zum 3. August durchgeführt, wobei die Dosis schrittweise von 1 g/d auf 8 g/d gesteigert wurde. Wegen schwerer gastrointestinaler Nebenwirkungen mit Übelkeit und anhaltendem Erbrechen lehnte der Patient eine weitere Therapie mit Mitotan ab. Eine Röntgenuntersuchung des Thorax nach Beendigung der Mitotan-Behandlung ließ keine Rückbildung der pulmonalen Metastasen erkennen. Die Behandlung mit Suramin wurde am 13. August 1987 begonnen.

Therapie und Verlauf: Suramin wurde nach den Angaben des Herstellers in Aqua pro injectione aufgelöst und langsam über 5 Minuten verabreicht. Initial wurde eine Testdosis von 0,2 g intravenös injiziert. An den drei darauffolgenden Tagen wurde jeweils 1 g als Bolus intravenös gegeben. Danach wurden 1,5 g pro Woche über weitere 5 Wochen verabfolgt, so daß insgesamt eine Dosis von 10,7 g erreicht wurde. Vier Wochen nach der ersten Injektion zeigten das Röntgenbild und Computertomo-

gramm des Thorax eine deutliche Rückbildung der multiplen Lungenmetastasen. Acht Wochen nach Behandlungsbeginn waren die Lungenmetastasen nicht mehr sicher nachweisbar (Abbildung 1).

Während der Behandlung mit Suramin erhielt der Patient eine Substitutionstherapie mit Hydrocortison (25 mg/d) und Fludrocortison (0,1 mg/d). Vor der Therapie mit Suramin lag das morgendliche Serum-Cortisol mit 346 nmol/l im Normbereich (150–600 nmol/l) und stieg unter ACTH (1 Ampulle Synacthen® intravenös) auf 436 nmol/l an. Das basale 17 α -Hydroxyprogesteron war mit 18 nmol/l erhöht (Normbereich 0,6–5,5 nmol/l) und stieg als Ausdruck des adrenogenitalen Syndroms unter ACTH auf 42 nmol/l an. Sechs Wochen nach Beginn der Suramin-Therapie fiel das basale Serum-Cortisol auf 132 nmol/l und das 17 α -Hydroxyprogesteron auf 7,2 nmol/l. Nach Stimulation mit ACTH war kein Anstieg dieser beiden Steroide mehr nachweisbar. Das basale Plasma-ACTH war vor und während der Behandlung mit Suramin erhöht (373–113 pmol/l; normal < 22 pmol/l). Das Serum-Testosteron sank von 18 nmol/l vor Behandlungsbeginn auf 1,2 nmol/l nach sechswöchiger Therapie (Normbereich 10–35 nmol/l). Da während der Suramin-Therapie das basale LH von 4,2 auf 22,0 U/l anstieg (Normalbereich 4–18 U/l), mußte eine primäre testikuläre Funktionsstörung angenommen werden. Eine Substitutionsbehandlung mit Testosteron (Testoviron®-Depot 250 mg intramuskulär alle 3 Wochen) wurde begonnen.

Die klinisch-chemischen Routinebefunde sind in Tabelle 1 wiedergegeben. Bereits vor Behandlungsbeginn waren eine geringgradige Erhöhung der Leberenzyme und eine Anämie nachweisbar, möglicherweise als Ausdruck der Grundkrankheit oder als Folge der Behandlung mit Zytostatika bzw. mit Mitotan. In den ersten 8 Wochen der Suramin-Therapie entwickelte sich eine mäßiggradige Albuminurie, und die Thrombozytenzahl ging auf 71 000/ μl zurück. Eine signifikante Beeinträchtigung der Leber- oder Nierenfunktion trat nicht ein. Störungen der Gerinnung wurden in dieser Zeit nicht beobachtet.

Die Suramin-Behandlung wurde mit einer Erhaltungsdosis von 0,5 g alle 2–3 Wochen fortgesetzt. Die Remission der pulmonalen Metastasierung hielt während dieser Behandlung 4 Monate an, ohne daß während dieser Zeit wesentliche Veränderungen der klinisch-chemischen Routinebefunde oder der Hormonparameter auftraten.

Ende Januar 1988 ergab eine Computertomographie des Thorax wiederum zahlreiche Lungenmetastasen. Daraufhin wurde die Suramin-Therapie intensiviert. Der Patient erhielt von Ende Januar bis Mitte Februar alle 3 Tage eine Kurzinfusion von 2 g Suramin bis zu einer Gesamtdosis von 10 g. Eine Erhaltungstherapie mit 1 g pro Woche wurde angeschlossen.

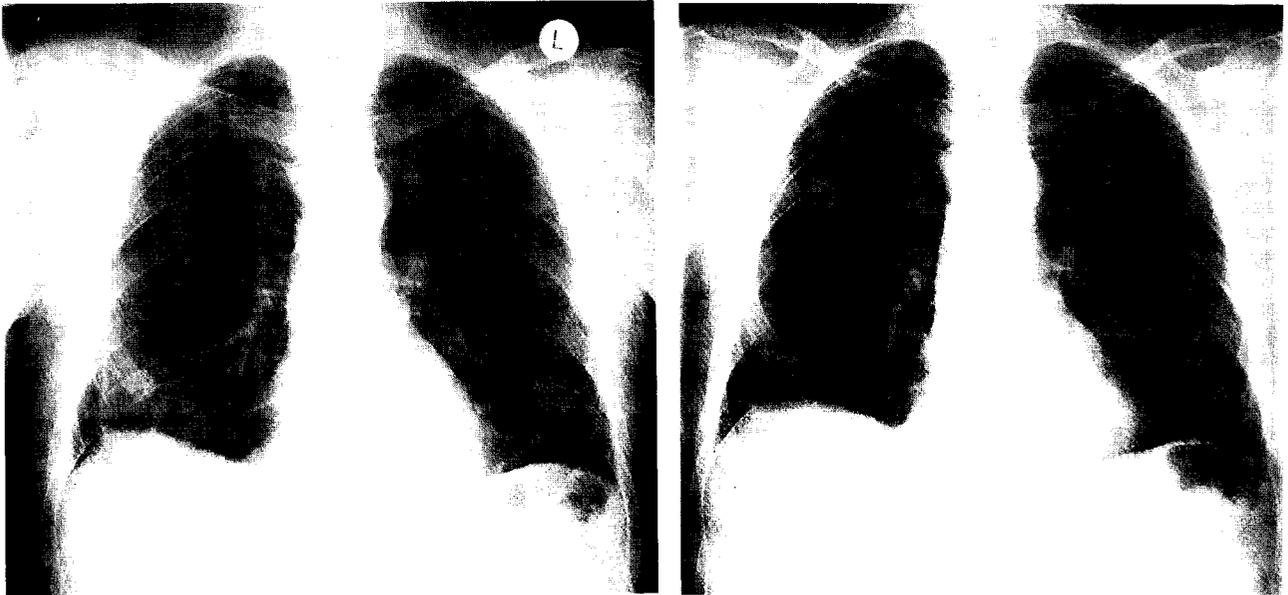


Abb. 1 Röntgenaufnahme des Thorax vor (links) und 8 Wochen nach (rechts) Behandlung mit Suramin bei metastasiertem Nebennierenrindenzellkarzinom.

Röntgenkontrollaufnahmen des Thorax im Februar und März 1988 zeigten einen Stillstand der Erkrankung, jedoch keine Rückbildung der Metastasen.

Als Folge der erneuten Dosissteigerung beobachteten wir wiederum einen deutlichen Abfall der Thrombozytenzahl von 104 000/ μ l auf 48 000/ μ l nach Beendigung der Stoßtherapie. Es kam zu einer Verstärkung der Anämie, die eine Transfusion von drei Erythrozytenkonzentraten erforderte. Außerdem trat eine Gerinnungsstörung auf mit einem Absinken des Quickwertes auf 54% und einer Verlängerung der partiellen Thromboplastinzeit auf 52s.

Anfang März 1988 wurde die letzte Suramin-Dosis verabreicht. Mitte März erkrankte der Patient an einer schweren Bronchopneumonie, die durch Antibiotikagabe beherrscht werden konnte. Ende April 1988 starb er überraschend unter dem Bild eines akuten Kreislaufversagens.

Diskussion

Suramin (Germanin[®], Bayer 205) ist ein symmetrisches Harnstoffderivat aus m-amino-benzoyl-m-amino-p-methylbenzoyl-1-naphthylamino-1,3,5-trisulfosäurem Natrium. Es wird seit vielen Jahren zur Behandlung der Trypanosomiasis und der Onchocerciasis eingesetzt, so daß eine Vielzahl seiner pharmakologischen und toxikologischen Eigenschaften gut untersucht sind (6). Die Bedeutung der adrenotoxischen Wirkung des Suramins wurde jedoch erst bemerkt, als diese Substanz zur Behandlung von Patienten mit erworbenem Immundefektsyndrom (AIDS) eingesetzt wurde (3, 9, 10): Eine Nebennierenrindensuffizienz wurde bei acht von 41 AIDS-Patienten während einer Langzeitbehandlung mit Suramin nachgewiesen (9). Diese Beobachtung führte zu Tierversuchen, welche die Wirkung von Suramin auf die Nebennierenrinde weiter klären sollten (5). Bei Cynomolgus-Affen wurde 5 Wochen nach Behandlungsbeginn mit Suramin eine Zerstörung der typischen Nebennierenrindenstruktur

mit deutlicher Verschmälerung der Zona glomerulosa und der Zona fasciculata beobachtet (6).

Wir haben Suramin jetzt erstmals zur Behandlung eines metastasierten Nebennierenrindenzellkarzinoms eingesetzt, nachdem andere Therapiemöglichkeiten ausgeschöpft waren. Innerhalb von 8 Wochen kam es nach einer Gesamtdosis von 10,7g Suramin zu einer dramatischen Rückbildung der multiplen Lungenmetastasen. Die angeschlossene Erhaltungstherapie war möglicherweise zu niedrig dosiert, um eine Progression der Erkrankung zu verhindern. Erst die erneute Dosissteigerung erreichte einen Stillstand der Tumorausbreitung, allerdings nicht eine erneute Rückbildung. Erst jetzt vorliegende Messungen der Suramin-Serumkonzentration zeigen einen kontinuierlichen Abfall der Suramin-Spiegel nach Beendigung der initialen Aufsättigungsphase. Nach ersten Erfahrungen am National Cancer Institute (Bethesda, USA) ist die Antitumorwirksamkeit des Suramins von ausreichend hohen Serumkonzentrationen abhängig, die bei unserem Patienten in dieser Phase möglicherweise nicht erreicht wurden (Dr. C. A. Stein, persönliche Mitteilung).

Der genaue Mechanismus, durch den Suramin auf die Nebennierenrinde einwirkt, bedarf noch der Aufklärung. Bei unserem Patienten war die Klärung des Wirkungsmechanismus durch das adrenogenitale Syndrom und die Notwendigkeit einer Substitutionsbehandlung erschwert. Das Absinken des basalen Serum-Cortisols und des 17 α -Hydroxyprogesterons bei gleichzeitig erhöhtem Plasma-ACTH und das Nichtansprechen beider Steroide auf exogene ACTH-Gabe weist eindeutig auf eine Störung der adrenalen Steroidsynthese hin. Interessanterweise beobachteten wir auch ein Absinken des Serum-Testosterons bei gleichzeiti-

gem Ansteigen des LH, so daß auch eine Störung der testikulären Steroidproduktion, die möglicherweise ebenfalls suramin-bedingt war, vermutet werden mußte. Ein Einfluß des Suramins auf die testikuläre Hormonproduktion paßt zu den Untersuchungsergebnissen von Feuillan und Mitarbeitern (5), die bei einem der mit Suramin behandelten Affen eine Hodenatrophie beobachteten.

Bei hochdosierter Behandlung mit Suramin können erhebliche toxische Nebenwirkungen auftreten (6, 9). Sofortreaktionen mit Übelkeit, Erbrechen, Schock und Bewußtseinsverlust sind beobachtet worden, so daß vor Beginn einer Suramin-Behandlung eine Testdosis von 0,1–0,2 g verabreicht werden sollte (6). Verzögert auftretende Nebenwirkungen bestehen aus Hautausschlägen, Fieber, Anstieg der Leberenzyme und Proteinurie. Bei zwei AIDS-Patienten, die mit Suramin behandelt wurden, kam es zu einem Leberversagen. Als weitere Nebenwirkungen werden Parästhesien, besonders im Bereich der Fußsohlen und Handflächen, sowie eine reversible Keratopathie erwähnt. Wir beobachteten bei unserem Patienten eine ausgeprägte Thrombozytopenie, die in geringerem Umfang auch bei AIDS-Patienten festgestellt worden ist (9). Eine weitere gravierende Nebenwirkung, die in der Endphase der Behandlung unseres Patienten beobachtet wurde, ist eine Gerinnungsstörung, die wahrscheinlich auf zirkulierende Glykosaminoglykane, die antikoagulatorisch wirksam sind, bezogen werden muß (7).

Suramin hat ungewöhnliche pharmakokinetische Eigenschaften, da ungefähr 99,7% der Substanz eiweißgebunden sind und die Plasmahalbwertszeit 44–54 Tage beträgt (4). Wegen dieser Eigenschaften ist die Suramin-Therapie schlecht steuerbar. Zur Vermeidung von Nebenwirkungen und zur Einstellung therapeutisch wirksamer Serumspiegel ist daher die regelmäßige Überwachung der Suramin-Konzentrationen im Serum notwendig.

Bei der Bewertung der Risiken einer Suramin-Therapie muß jedoch die außerordentlich schlechte Prognose von Patienten mit metastasiertem Nebennierenrindencarcinom in Rechnung gestellt werden.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß Suramin eine neue Möglichkeit zur Behandlung des metastasierten Nebennierenrindencarcinoms bietet. Um den genauen Stellenwert der Suramin-Therapie zu beurteilen, bedarf es noch systematischer Untersuchung an einer größeren Zahl von Patienten. Derzeit sollte Suramin beim Nebennierenrindencarcinom nur im Rahmen kontrollierter Studien eingesetzt werden. Da die Risiken einer Suramin-Therapie derzeit nicht voll abgeschätzt werden können, sollten ausschließlich Patienten behandelt werden, bei denen die konventionelle Therapie versagt hat.

Literatur

- Allolio, B., W. Winkelmann, F. X. Hipp: Effect of meclastine, an H₁-antihistamine, on plasma ACTH in adrenal insufficiency. *Acta endocr. (Kbh.)* 97 (1981), 98.
- Becker, D., O. P. Schumacher: o,p'DDD therapy in invasive adrenocortical carcinoma. *Ann. intern. Med.* 82 (1975), 677.
- Broder S., J. M. Collins, P. D. Markham, R. R. Redfield, D. F. Hoth, J. E. Groopman, R. C. Gallo, R. Yarchoan, H. C. Lane, R. W. Klecker, H. Mitsuya, E. Gelmann, L. Resnick, C. E. Myers, A. S. Fauci: Effects of suramin on HTLV-III/LAV infection presenting as Kaposi's sarcoma or AIDS-related complex. *Clinical pharmacology and suppression of virus replication in vivo. Lancet* 1985/II, 627.
- Collins, J. M., R. W. Klecker, R. Yarchoan, H. C. Lane, A. S. Fauci, R. R. Redfield, S. Broder, C. E. Myers: Clinical pharmacokinetics of suramin in patients with HTLV-III/LAV infection. *J. clin. Pharmacol.* 26 (1986), 22.
- Feuillan, P., M. Raffeld, C. A. Stein, N. Lipford, D. Rehnquist, C. E. Myers, R. V. La Rocca, G. P. Chrousos: Effects of suramin on the function and structure of the adrenal cortex in the cynomolgus monkey. *J. clin. Endocr.* 65 (1987), 153.
- Hawking, F.: Suramin: with special reference to onchocerciasis. *Advanc. Pharm. Chemother.* 15 (1978), 289.
- Horne, McD. K., C. A. Stein, R. V. LaRocca, C. E. Myers: Circulating glycosaminoglycan anticoagulant associated with suramin treatment. *Blood* 71 (1988), 273.
- Hutter, A. M., D. E. Kayhoe: Adrenal cortical carcinoma. Results of treatment with o,p'DDD in 138 patients. *Amer. J. Med.* 41 (1966), 581.
- Kaplan, L. D., P. R. Wolfe, P. A. Volberding, P. Feorino, J. A. Levy, D. I. Abrams, D. Kiprov, R. Wong, L. Kaufmann, M. S. Gottlieb: Lack of response to suramin in patients with AIDS and AIDS-related complex. *Amer. J. Med.* 82 (1987), 615.
- Levine, A. M., P. S. Gill, J. Cohen, J. G. Hawkins, S. C. Formenti, S. Aguilar, P. R. Meyer, M. Krailo, J. Parker, S. Rasheed: Suramin antiviral therapy in the acquired immunodeficiency syndrome. Clinical, immunologic and virologic results. *Ann. intern. Med.* 105 (1986), 32.
- Lubitz, J. A., L. Freeman, R. Okun: Mitotane use in inoperable adrenal cortical carcinoma. *J. Amer. med. Ass.* 223 (1973), 1109.
- Nader, S., R. C. Hickey, R. V. Sellin, N. A. Samaan: Adrenal cortical carcinoma. A study of 77 cases. *Cancer (Philad.)* 52 (1983), 707.

*Privatdozent Dr. B. Allolio, Dr. Cornelia Jaursch-Hancke,
Dr. M. Reincke, cand. med. Wiebke Arlt,
Prof. Dr. W. Winkelmann
Medizinische Universitätsklinik II und Poliklinik
Joseph-Stelzmann-Str. 9
5000 Köln 41*

*Dr. Ute Metzler
Röntgeninstitut und Strahleninstitut
Städtisches Krankenhaus Köln-Merheim
Ostmerheimer Str. 200
5000 Köln 91*