**Zeitschrift:** Schweizer Archiv für Tierheilkunde SAT : die Fachzeitschrift für

Tierärztinnen und Tierärzte = Archives Suisses de Médecine Vétérinaire

ASMV : la revue professionnelle des vétérinaires

Herausgeber: Gesellschaft Schweizer Tierärztinnen und Tierärzte

**Band:** 141 (1999)

Heft: 6

Artikel: Mitotane-Behandlung bei einem Hund mit einem rezidiverenden

Nebennieren rindenkarzinom : ein Fallbericht

Autor: Keiser, M. / Flückiger, M. / Gardelle, O.

**DOI:** https://doi.org/10.5169/seals-591470

#### Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Mehr erfahren

#### **Conditions d'utilisation**

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. En savoir plus

#### Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. Find out more

**Download PDF: 29.11.2025** 

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, https://www.e-periodica.ch

Klinik für Kleintiermedizin¹ und Abteilung für bildgebende Diagnostik² der Veterinärmedizinischen Fakultät Zürich

# Mitotane-Behandlung bei einem Hund mit einem rezidivierenden Nebennierenrindenkarzinom – ein Fallbericht

M. Keiser<sup>1</sup>, M. Flückiger<sup>2</sup>, O. Gardelle<sup>2</sup>, C. Reusch<sup>1</sup>

#### Zusammenfassung

Bei einer 7jährigen Pudelhündin wurde anhand von Labor- und Ultraschalluntersuchungen ein cortisolproduzierender Nebennierenrindentumor diagnostiziert. Ein Jahr nach Adrenalektomie kam es zu einem Rezidiv, daneben bestand zu diesem Zeitpunkt erstmalig der Verdacht auf das Vorliegen von Metastasen in der Leber. Durch Behandlung mit Mitotane in einer Dosierung, die auf die komplette Zerstörung der Nebennierenrinde abzielte, konnte ein komplettes Verschwinden des Tumors sowie eine drastische Grössenreduktion der Metastasen erreicht werden. Die Hündin ist 12 Monate nach Beginn der Chemotherapie bei bestem Allgemeinbefinden.

Schlüsselwörter: Cushing-Syndrom -Nebennierenrindenkarzinom - Adrenalektomie - o,p'-DDD - Mitotane

### Mitotane treatment in a dog with a recessive adrenocortical carcinoma – a case report

In a 7 year old female pudel an adrenocortical tumor was diagnosed on basis of laboratory and ultrasonographic examinations. One year after adrenalectomy, a relapse was diagnosed, at that time the suspicion of metastases in the liver arouse for the first time. By treatment with Mitotane in a dosis aiming at completely destroying the adrenal cortex, a complete disappearance of the tumor as well as a dramatic reduction of the size of the metastases could be achieved. 12 months after the begin of the chemotherapy, the dog is in good general condition.

Key words: Cushing's syndrome carcinoma of the adrenal cortex adrenalectomy - o,p'-DDD - Mitotane

# **Einleitung**

Bei 15-20% der Hunde mit spontanem Cushing-Syndrom liegt die Ursache des Hypercortisolismus in einem hormonell aktiven Tumor der Nebennierenrinde. Die Tumoren treten vorwiegend unilateral auf; einige Autoren beschreiben, dass die linke und rechte Nebenniere etwa gleich häufig betroffen sind (Emms et al., 1986, Anderson et al., 1996), andere wiederum sehen ein bevorzugtes Vorkommen auf der linken (Scavelli et al., 1986) oder auf der rechten Seite (van Sluijs et al., 1995, Hoerauf und Reusch, 1998). Bilaterale Nebennierentumoren werden in etwa 10% der Fälle mit primär adrenalem Cushing-Syndrom beobachtet (van Sluijs et al., 1995). Karzinome sind

etwas häufiger als Adenome (Peterson et al., 1982; Reusch und Feldman, 1991; van Sluijs et al., 1995). Die Beurteilung der Dignität eines Nebennierenrindentumors anhand des histologischen Präparates kann jedoch - wie auch bei anderen endokrinen Tumoren - Schwierigkeiten bereiten (Kjellman et al., 1996); in manchen Fällen ist sogar die Abgrenzung von einem Phäochromozytom problematisch und erfordert spezielle immunhistochemische Färbeverfahren (Cuervo et al., 1994). Histologisch ursprünglich als benigne klassifizierte Nebennierenrindentumoren können sich aufgrund von späterer Metastasenbildung als in Wirklichkeit maligne entpuppen. Einen direkten histologischen Hinweis auf einen Tumor mit malignem Charakter geben nur Kapsel-

> Schweizer Archiv für Tierheilkunde

oder Gefässinvasionen. Allerdings lässt sich das weitere biologische Verhalten daran oft nicht abschätzen; die Ausbildung von Fernmetastasen kann nämlich in solchen Fällen auch ausbleiben (van Sluijs et al., 1995).

Hinsichtlich der Therapie stehen chirurgische und medikamentöse Möglichkeiten zur Verfügung. Aufgrund der Chance für eine Heilung wird die Adrenalektomie als das Verfahren der Wahl angesehen; Gefässinvasionen und Metastasen sollten jedoch zuvor mittels Ultraschalluntersuchung ausgeschlossen werden. Die medikamentöse Behandlung wird meist mit dem zu einer selektiven Nebennierenrindennekrose führenden Chemotherapeutikum o,p'-DDD (Mitotane, Lysodren®) durchgeführt (Feldman und Nelson, 1996). Verschiedene Studien zeigen, dass funktionelle Nebennierenrindentumoren gegenüber der adrenolytischen Wirkung von Mitotane im Schnitt resistenter sind als bilaterale Nebennierenrindenhyperplasien aufgrund eines Hypophysentumors (Feldman et al., 1992; Kintzer und Peterson, 1994; Feldman und Nelson, 1996). Gleichzeitig gibt es jedoch auch vereinzelt Hinweise darauf, dass mittels Mitotane nichtresezierbare Nebennierenrindentumoren und sogar Tumormetastasen behandelt werden können (Kintzer und Peterson, 1994; van Sluijs et al., 1995). Wir berichten im folgenden von einem Hund, bei dem es nach zunächst erfolgreicher Entfernung eines Nebennierenkarzinoms zu einem Rezidiv kam, das erfolgreich mittels hoher Dosen von Mitotane behandelt werden konnte.

# **Fallbericht**

#### Signalement

Mittelpudel, weiblich-kastriert, 7jährig, 10.7 kg Körpergewicht.

#### **Anamnese**

Die Patientin wurde im Oktober 1996 wegen einer seit etwa 2 Monaten bestehenden Polyurie und Polydipsie vorgestellt. Darüber hinaus berichtete die Besitzerin von einer deutlich gesteigerten Futteraufnahme, einem zunehmenden Bauchumfang, vermehrtem Hecheln und Müdigkeit.

#### Klinische Untersuchung

Die Hündin zeigte ein leicht reduziertes Allgemeinbefinden und hechelte viel. Im weiteren fielen eine Alopezie und dünne Haut im Inguinalbereich und ein Pendelbauch auf.

#### Weiterführende Untersuchungen

Laboruntersuchungen: Als abnormale Befunde wurden im Blutstatus eine geringgradige Leukozytose mit Neutrophilie ohne Linksverschiebung und eine Monozytose, im Chemogramm eine erhöhte ALP und ALT sowie ein leichtgradig erhöhter Cholesterinspiegel erhoben. Der Urin wies ein spezifisches Gewicht im isosthenurischen Bereich auf (1.012). Mittels Teststreifen wurde eine leichtgradige Proteinurie festgestellt, die Quantifizierung ergab ein Urin-Protein-/Kreatinin-Verhältnis von 2.2 (Tab. 1).

Zu diesem Zeitpunkt erschien aufgrund der klinischen und labordiagnostischen Befunde das Vorliegen eines Cushing-Syndroms am wahrscheinlichsten. Mit Hilfe der weiteren diagnostischen Massnahmen sollte zum einen das Vorliegen dieser Erkrankung bestätigt und im positiven Fall zum anderen herausgefunden werden, ob es sich um eine hypophysäre Form oder um einen Nebennierenrindentumor handelte.

*Bildgebende Diagnostik:* Die röntgenologische Untersuchung des Thorax verlief unauffällig.

In der Ultraschalluntersuchung wurde eine relativ grosse Leber mit erhöht echogenem Parenchym gefunden. Die linke Nebenniere wurde mit einer Grösse von 2×0.4 cm und einer hantelartigen Form als unauffällig beurteilt. Im Bereich der rechten Nebenniere wurde eine 5×3×3 cm grosse Masse mit unregelmässiger Echogenität gefunden, die die Vena cava caudalis komprimierte (Abb. 1).

*Hormonuntersuchungen:* Es wurde ein niedrig-dosierter Dexamethasontest durchgeführt<sup>1</sup>.

Der Cortisol-Basalwert lag bei 4.1 µg/dl, die Cortisolwerte 4 und 8 Stunden nach Dexamethason-Gabe betrugen 3.2 µg/dl und 2.8 µg/dl (Tab. 2).

Tabelle1: Übersicht über die veränderten Laborwerte zum Zeitpunkt der Diagnosestellung

| Parameter                                 | Einheiten | Werte  | Referenzbereiche |
|---|-----------|--------|------------------|
| Leukozyten                                | μl        | 14 000 | 6900-13 600      |
| Neutrophile (Segmtk.)                     |           | 11480  | 3376-8894        |
| Eosinophile                               |           | 140    | 32-1167          |
| Lymphozyten                               |           | 1540   | 1272-4208        |
| Monozyten                                 |           | 840    | 93-560           |
| ALP                                       | U/I       | 613    | 16-133           |
| ALT                                       | U/I       | 110    | 20-51            |
| Spez. Gewicht im Urin                     |           | 1.012  |                  |
| Protein-/Kreatinin-<br>Verhältnis im Urin |           | 2.2    | <1               |

#### <sup>1</sup>Niedrig-dosierter Dexamethasontest

Durchführung: Blutentnahme für Cortisol-O-Wert, Injektion von 0.01 mg/kg Dexamethason (Hexadreson®, Fa. Intervet) i.v., Blutentnahmen 4 und 8 Stunden später.

Interpretation: ein Cortisolwert 8 Std. nach Dexamethason von  $\leq 1.0~\mu g/dl$  wird als negatives Resultat, von > 1.0–1.4  $\mu g/dl$  als Graubereich und von > 1.4  $\mu g/dl$  als positiv für den Nachweis eines Cushing-Syndroms angesehen. Liegt der 4-Std.-Wert < 1.4  $\mu g/dl$  oder der 4-oder 8-Std.-Wert 50% unter dem O-Wert, ist dies ein Hinweis auf ein zentrales Cushing-Syndrom (Feldmann et al., 1996). Im anderen Fall handelt es sich entweder um einen Nebennierenrindentumor oder um einen Dexamethason-resistenten Hypophysentumor.

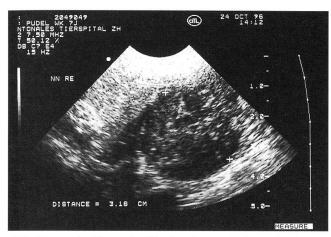


Abbildung 1: Ultraschallbefund zum Zeitpunkt der Diagnosestellung: Masse im Bereich der rechten Nebenniere

# Diagnose

Cushing-Syndrom aufgrund eines rechtsseitigen Nebennierenrindentumors.

# **Therapie**

Nach Besprechung der Vor- und Nachteile der verschiedenen therapeutischen Möglichkeiten wurde der Besitzerin zu einer Adrenalektomie geraten, die Anfang November 1996 durchgeführt wurde. Der operative Zugang erfolgte von ventral über die Linea alba. Aufgrund der Verwachsungen des Tumors mit der Umgebung gestaltete sich die Operation relativ schwierig; es konnte zwar der Tumor selbst, nicht jedoch die mit der Vena cava caudalis verwachsene Tumorkapsel vollständig reseziert werden. Die übrigen Bauchhöhlenorgane waren makroskopisch unauffällig.<sup>2</sup>

Unmittelbar nach Einleitung der Narkose erhielt die Patientin 0.6 mg/kg Dexamethason i.v. Die weitere Glucocorticoidversorgung erfolgte mit peroraler Prednisolongabe in absteigender Dosierung: 2.0 mg/kg/Tag über 2 Tage, 1mg/kg/Tag über 1 Woche, 0.5 mg/kg/Tag über 4 Wochen, 0.25 mg/kg über 3 Wochen, 0.125 mg/kg/Tag über 3 Wochen. Mineralocorticoide wurde aufgrund der stets normalen Elektrolytwerte nicht gegeben.

Drei Tage nach Adrenalektomie wurde die Patientin bei gutem Allgemeinbefinden nach Hause entlassen.

# Histologischer Befund<sup>3</sup>

Nebennierenrindenkarzinom mit Kapsel- und Gefässeinbrüchen.

## Weiterer Verlauf

Die klinischen Symptome des Cushing-Syndroms verschwanden innerhalb von 4 Wochen nach der Operation. Eine ultrasonographische Kontrolluntersuchung nach 3 Monaten zeigte einen unauffälligen Operationsbereich. In den folgenden Monaten präsentierte sich die Hündin unauffällig, abgesehen von einer Harnwegsinfektion mit Proteus mirabilis, die mit Amoxicillin therapiert wurde.

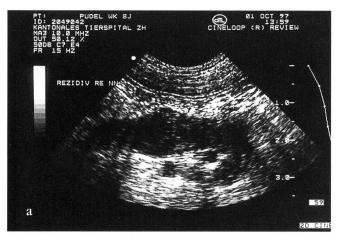
Im Oktober 1997 wurde die Hündin wieder wegen Polyurie, Polydipsie und Polyphagie vorgestellt. Auch ein leichter Pendelbauch und einige haarlose Stellen im Inguinal-Bereich waren erneut auszumachen. Die ultrasonographische Untersuchung zeigte eine 1.5×4 cm grosse, unregelmässig echoarme, die Vena cava caudalis umhüllende Masse im ehemaligen Tumorbereich. Zudem waren im Lobus caudatus und im Lobus dexter lateralis der Leber je eine gut abgegrenzte echoarme Zone erkennbar (3×2 cm, 2.5×2 cm) (Abb. 2a, b). Die röntgenologische Untersuchung des Thorax ergab keinen Anhaltspunkt für Lungenmetastasen. Der niedrig-dosierte Dexamethasontest zeigte einen Cortisol-Basalwert von 3.0 µg/dl, die Cortisolwerte 4 und 8 Stunden später betrugen 2.7 µg/dl und 2.0 µg/dl (Tab. 2). Die Befunde sprachen für ein Rezidiv des Nebennierenrindenkarzinoms; zudem bestand der Verdacht auf Metastasierung in die Leber. Der Besitzerin wurde von einem erneuten operativen Eingriff abgeraten. Statt dessen empfahlen wir einen Therapieversuch mit Mitotane (Lysodren®, Fa. Bristol Laboratories) in Anlehnung an ein Protokoll, das die vollständige Zerstörung der Nebennierenrinde zum Ziel hat (Rijnberk und Belshaw, 1988). Der Besitzerin wurde geraten, bei der Manipulation und Verabreichung der Mitotane-Tabletten Handschuhe zu tragen. Hierbei wird Mitotane täglich über 25 Tage in einer Dosierung von 50-75 mg/kg aufgeteilt auf 3- bis  $4 \times$  täglich gegeben. Ab dem dritten Tag beginnt die lebenslängliche Supplementierung mit Gluco- und Mineralocorticoiden. Unsere Patientin erhielt zunächst 75 mg/kg/Tag Mitotane p.os. sowie ab dem dritten Tag 2.5 mg/kg/Tag Cortisonacetat (Cortison Ciba 25<sup>®</sup>, Fa. Ciba Geigy AG), 0.01 mg/kg/Tag Fludrocortison (Florinef®, Fa. Bristol-Myers Squibb) p.os. und eine Messerspitze Kochsalz pro Tag zum Futter. Innerhalb einer Woche verschwanden die

Tabelle 2: Ausfall des niedrig-dosierten Dexamethasontests zum Zeitpunkt der Diagnosestellung und nach Auftreten des Rezidivs

| Niedrig-dosierter<br>Dexamethasontest         | Oktober 1996 | Oktober 1997 |
|---|--------------|--------------|
| Cortisol-Basalwert µg/dl                      | 4.1          | 3.0          |
| Cortisol 4 Stunden<br>nach Dexamethason µg/dl | 3.2          | 2.7          |
| Cortisol 8 Stunden<br>nach Dexamethason µg/dl | 2.8          | 2.0          |

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup> Die Adrenalektomie wurde in der Abteilung für Kleintierchirurgie der Veterinärmedizinischen Fakultät der Universität Zürich (Prof. Dr. Pierre Montavon) durchgeführt.

<sup>&</sup>lt;sup>3</sup> Die historische Untersuchung erfolgte im Institut für Pathologie der Veterinärmedizinischen Fakultät der Universität Zürich (Leiter: Prof. Dr. Andreas Pospischil)



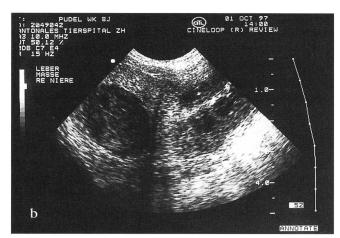


Abbildung 2: Ultraschallbefunde zum Zeitpunkt der Rezidivdiagnose

- a) Rezidiv des Nebennierenrindenkarzinoms
- b) Eine der beiden hypoechogenen Veränderungen im Lobus caudatus dexter

Polyurie und Polydipsie. Am 21. Tag der Therapie wurde die Mitotane-Gabe für einen Tag wegen Erbrechens sistiert und dann für die verbleibenden 5 Tage in einer verminderten Dosierung von 50 mg/kg/Tag fortgesetzt. Etwa 6 Wochen nach Therapiebeginn war die Masse im ehemaligen Tumorbereich ultrasonographisch nicht mehr nachweisbar. Zur Vorbeugung eines weiteren Rezidivs wurden der Hündin die Gabe von 75 mg/kg Mitotane p.os. einmal wöchentlich verordnet. Die Cortisondosis wurde zu diesem Zeitpunkt auf die Hälfte reduziert, die Gabe von Fludrocortison und Kochsalz in gleicher Menge beibehalten. Etwa 2 und 5 Monate nach Beginn der Mitotane-Therapie wurde ein ACTH-Stimulationstest durchgeführt. Sowohl die Cortisol-Basalwerte als auch die stimulierten Cortisolwerte befanden sich unterhalb der Messgrenze, was von uns als Beweis für eine ausreichende Zerstörung des funktionellen Nebennierengewebes interpretiert wurde.

Etwa 6 Monate nach Therapiebeginn mit Mitotane fielen der Besitzerin unspezifische Schmerzäusserungen auf. Die labordiagnostische Untersuchung ergab eine ausgeprägte Hyperkaliämie (Kalium: 8.6 mmol/l, Referenzbereich: 4.2–5.1 mmol/l). Es wurde der Verdacht auf eine iatrogene Nebennierenrindeninsuffizienz geäussert und die Fludrocortison-Dosis erfolgreich auf 0.02 mg/kg/Tag erhöht. Die Hündin erfreut sich im Moment bester Gesundheit. Die letzte ultrasonographische Untersuchung fand vor wenigen Wochen – 12 Monate nach Beginn der Chemotherapie – statt. Der Bereich der rechten Nebenniere zeigte sich unauffällig, in der Leber konnte nur noch ein einzelner kleiner hypoechogener Herd (0.5×0.4 cm) im Lobus caudatus nachgewiesen werden.

# **Diskussion**

Bei unserer Patientin wurde anhand der Ultraschalluntersuchung und des Dexamethasontests der Verdacht auf das Vorliegen eines cortisolproduzierenden Nebennierenrindentumors geäussert. Derartige Tumoren

führen - wie in unserem Fall - bei ausreichend erhöhter Cortisolsekretion zum klinischen Bild eines Cushing-Syndromes. Bei malignem Tumorcharakter kann es darüber hinaus zu einer Invasion in benachbarte Gewebe (Niere, V. cava caudalis, Aorta, Retroperitoneum) und der hämatogenen Metastasierung in Leber und Lunge kommen (Feldman und Nelson, 1996). Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung konnte die Frage der Tumordignität von uns nicht beantwortet werden. Wie eingangs erwähnt bereitet ihre Beurteilung bei endokrinen Tumoren manchmal selbst im histologischen Präparat Schwierigkeiten. Das Fehlen von metastasenverdächtigen Läsionen und Gefässinvasionen liessen das Vorliegen eines benignen Tumors prinzipiell möglich erscheinen, die Sensitivität der verwendeten bildgebenden Verfahren ist jedoch begrenzt. Zum Nachweis von Metastasen müssen diese eine gewisse Grösse haben, und Gefässeinbrüche können nach den Ergebnissen einer neueren Studie (Besso et al., 1997) mittels Ultraschall nur in etwa 50% der Fälle identifiziert werden. Die Ausmasse des Tumors  $(5\times3\times3 \text{ cm})$  gaben in Anlehnung an die von Besso et al. (1997) erzielten Resultate einen gewissen Hinweis auf ein malignes Geschehen, da es sich bei allen Nebennierentumoren mit einem Durchmesser von mehr als 4 cm um Malignome handelt.

Die Entscheidung hinsichtlich der Therapie eines Nebennierenrindentumors kann schwierig sein und erfordert ein sorgfältiges Abwägen der Vor- und Nachteile der zur Verfügung stehenden chirurgischen und medikamentösen Möglichkeiten. Eine Adrenalektomie ist technisch anspruchsvoll und birgt die Gefahr von intra- und postoperativen Komplikationen, zu letzteren zählen insbesondere Pankreatitis, Pneumonie, pulmonale Thromboembolie, akutes Nierenversagen, Sepsis sowie Hypoadrenocortizismus aufgrund versäumter Steroidgabe. Die Angaben zur operationsassoziierten Mortalität der verschiedenen Studien, die sowohl Euthanasien aufgrund von nicht-resezierbaren Tumoren als auch Todesfälle durch o.a. Komplikationen einschliessen, weisen eine beträchtliche Schwankungsbreite auf: 0% (Emms et

al., 1986), 19% (Anderson et al., 1996), 27% (van Sluijs et al.,1995), 35% (Feldman und Nelson, 1996), 60% (Scavelli et al., 1986). Darüber hinaus muss bei einigen Tieren mit einer Persistenz der klinischen Symptome aufgrund inkompletter Resektion als auch mit einem Rezidiv nach Wochen bis Monaten gerechnet werden; hinsichtlich deren Häufigkeit liegen nur wenige Angaben vor, die sich zwischen 5 und 30% bewegen (Scavelli et al., 1986; van Sluijs et al., 1995; Anderson et al., 1996). Trotz dieser Probleme wird die Adrenalektomie aufgrund der potentiellen Chance zur Heilung als Methode der Wahl bei den Patienten angesehen, die keine nachweisbaren Metastasen oder Gefässinvasionen zeigen. Aufgrund der geringen Zahl an Studien und der heterogenen Datenanalyse ist es schwierig, aus der Literatur relevante Angaben zur Überlebenszeit nach Adrenalektomie zu entnehmen. Nach Feldman und Nelson (1996) haben die Hunde, bei denen der Tumor komplett entfernt werden kann, und denjenigen, welche die ersten 4 Wochen nach der Andrenalektomie überleben, eine gute Prognose. In solchen Fällen beträgt die durchschnittliche Überlebenszeit etwa 36 Monate, wobei Tiere mit einem Adenom im Schnitt länger leben als solche mit einem Karzinom. Aufgrund des guten Allgemeinbefindens unserer Patientin und dem ultrasonographischen Befund einer nur solitären, abgegrenzt erscheinenden Masse entschlossen wir uns zur Adrenalektomie. Deren Durchführung und der weitere Verlauf wurden von uns als erfolgreich beurteilt, da die Hündin trotz histologisch nachgewiesenem malignem Tumorcharakter und der nur unvollständig entfernbaren Tumorkapsel 1 Jahr symptom- und beschwerdefrei war. Anlässlich der Diagnose des Rezidivs im ehemaligen Tumorbereich wurden zusätzlich fokale Veränderungen in der Leber nachgewiesen. Aufgrund der Koinzidenz und der späteren deutlichen Grössenreduktion unter Therapie gehen wir - auch ohne histologische Bestätigung davon aus, dass es sich bei letzteren um Metastasen des Nebennierenkarzinoms handelte. Bei inoperablen Massen, dem Vorliegen von Metastasen oder Gefässeinbrüchen und bei Patienten mit schlechtem Allgemeinbefinden ist anstelle einer Adrenalektomie die medikamentöse Therapie mit dem Chemotherapeutikum o,p'-DDD (Mitotane, Lysodren®) indiziert (Feldman und Nelson, 1996). Mitotane besitzt eine direkte zytotoxische Wirkung auf die Nebennierenrinde, in deren Folge es zu einer selektiven, progressiven Nekrose und Atrophie der Zona fasciculata und reticularis kommt; die Zona glomerulosa ist zwar weniger empfindlich, kann jedoch bei entsprechend hoher Dosierung auch zerstört werden. Seit der Einführung von Mitotane wurden verschiedene Behandlungsprotokolle publiziert, die sich hinsichtlich der Dosierung und Applikationshäufigkeit und -dauer unterscheiden. Das Prinzip dieser Schemata beruht entweder auf einer partiellen (Peterson, 1983) oder einer vollständigen Zerstörung (Rijnberk und Belshaw, 1988) der Nebennierenrinde.

Verschiedene Studien zeigen, dass unter Verwendung des zu einer partiellen Nebennierenrindenzerstörung führenden Behandlungsprotokolls Hunde mit einem Ne-

bennierenrindentumor gegenüber der Wirkung von Mitotane im Schnitt wesentlich resistenter sind als solche mit einem hypophysären Cushing-Syndrom. In einem Fall richtet sich das Medikament gegen hyperplastische, im anderen Fall gegen tumoröse Zellen. Sowohl die Dauer der Induktionsphase als auch die Mitotane-Dosierung während der Induktions- und der Erhaltungsphase mussten zur Erzielung einer adäquaten Wirkung deutlich höher als bei Patienten mit hypophysärem Cushing-Syndrom angesetzt werden (Feldman et al., 1992; Kintzer und Peterson, 1994). Die mittlere Überlebenszeit liegt bei 16 Monaten und beträgt damit nur etwa die Hälfte derjenigen nach Adrenalektomie (Kintzer und Peterson, 1994). Möglicherweise besteht zwischen Wirksamkeit von Mitotane und dem Tumorcharakter ein Zusammenhang, da bei Hunden ohne Metastasen in 79%, bei solchen mit Metastasen nur in 25% eine gute Kontrolle der Symptome erzielt werden konnte. Aufgrund von Beobachtungen an einigen wenigen Hunden mit Nebennierenkarzinomen, die eine lange Überlebenszeit aufwiesen, wurde zudem die Vermutung geäussert, dass die Prognose durch Gabe hoher, einen Hypoadrenocorticismus erzeugender Mitotane-Dosen deutlich verbessert werden kann (Kintzer und Peterson, 1994). Eine Bestätigung erhält diese Vermutung durch mehrere Fallbeschreibungen von Rijnberk et al. (1992). Unter Verwendung eines auf eine komplette Zerstörung der Nebennierenrinde zielenden Protokolls (Rijnberk und Belshaw, 1988) konnte bei 2 Hunden eine längerfristige Symptomfreiheit und bei einem der Hunde zudem auch eine deutliche Verkleinerung des Tumors erreicht werden; demgegenüber wurde bei 2 anderen Hunden unter Verwendung eines auf partielle Zerstörung zielenden Therapieprotokolls keine oder eine nur geringfügige Verbesserung erreicht. In der Humanmedizin wird die Wirksamkeit von Mitotane bei Patienten mit Nebennierenrindentumor kontrovers diskutiert. Einstimmigkeit herrscht jedoch insoweit, als dass es als das einzige Medikament gilt, mit dem Heilungen, Langzeitremissionen oder auch Schrumpfungen von Metastasen mit Verlängerung der Überlebenszeit prinzipiell möglich sind (zitiert nach Luton et al., 1990). Auch hier werden hohe Dosen eingesetzt, um die Chance auf komplette Zerstörung der Tumorzellen zu erhöhen.

Zum Zeitpunkt des Rezidivs erachteten wir die Prognose bei unserer Patientin als ungünstig bis schlecht, entschlossen uns jedoch trotzdem eine Chemotherapie nach dem von Rijnberk und Belshaw (1988) beschriebenen Protokoll zu versuchen. Als Modifikation dieses Protokolls wird Mitotane seit dem Abschluss der 25tägigen täglichen Applikation bis zum heutigen Tag weiterhin einmal wöchentlich gegeben. Das Resultat der ACTH-Stimulationstests bestätigte, dass das Ziel einer vollständigen Zerstörung des hormonell aktiven Gewebes der gesamten Nebennierenrinde erreicht wurde. Daran ist die Erwartung geknüpft, dass damit gleichzeitig das tumoröse Gewebe zerstört wird. Ob diese Erwartung tatsächlich erfüllt ist, lässt sich nicht sicher nachweisen. Zunächst jedoch konnte mittels Ultraschall im ehemaligen Operationsbereich keine Masse mehr nachgewiesen werden, und die Leberveränderungen haben sich bis auf eine sehr kleine Läsion zurückgebildet. Das von uns gewählte Therapieprotokoll erfordert eine lebenslängliche tägliche Substitution mit Gluco- und Mineralocorticoiden. Aus verschiedenen Gründen (z.B. erhöhter Bedarf bei Krankheit oder Stress) kann es trotz guter Besitzercompliance klinisch zu einem Hypoadrenocorticismus kommen. Neben diesem Risiko besteht auch die Gefahr von direkten toxischen Nebenwirkungen, die bevorzugt bei hohen Dosen von Mitotane auftreten (Kintzer und Peterson, 1994). Diese können in Anorexie, Apathie, Erbrechen, Durchfall bestehen und sind von den Symptomen eines Hypoadrenocorticismus nicht zu unterscheiden. Toxische Nebenwirkungen werden durch Auftei-

lung der Tagesdosis auf mehrere Portionen gemildert, manchmal ist jedoch auch eine Dosisreduktion oder ein (vorübergehendes) Aussetzen der Behandlung notwendig. Beide Probleme (toxische Nebenwirkung und Hypoadrenocorticismus) traten bei unserer Patientin je einmal auf, konnten jedoch erfolgreich behandelt werden. Nach wie vor schätzen wir die Prognose unserer Patientin als vorsichtig ein. Aufgrund des ausgesprochen guten Allgemeinbefindens sowohl nach der Adrenalektomie als auch unter Chemotherapie sind alle Beteiligten der Meinung, dass sich der nicht ganz unerhebliche Aufwand gelohnt hat. Abgeleitet von Empfehlungen aus der Humanmedizin werden wir in Zukunft bei ähnlich gelagerten Fällen erwägen, direkt nach der Adrenalektomie mit einer lebenslänglichen Chemotherapie zu beginnen.

## Traitement au Mitotane d'un chien atteint d'un carcinome récidivant du cortex de la glande surrénale – rapport d'un cas

Une tumeur du cortex de la glande surrénale produisant du cortisol a été diagnostiquée chez une chienne caniche âgée de 7 ans. Un an après l'adrénalectomie, une récidive s'est déclarée avec à ce moment là et pour la première fois le soupçon de la présence de métastases dans le foie. Au moyen du traitement au Mitotane et en utilisant une dose qui avait pour but la destruction totale de la glande surrénale, une disparition complète de la tumeur ainsi qu'une réduction importante de la grosseur des métastases ont pu être obtenues. Douze mois après le commencement de la chimiothérapie, la chienne se porte très bien.

### Trattamento con Mitotane di un cane affetto da un carcinoma recidivo della corteccia surrenale – descrizione di un caso

Ad un barboncino femmina di sette anni è stato diagnosticato attraverso referti ultrasonici e di laboratorio un tumore della corteccia surrenale che produceva cortisone. Un anno dopo l'asportazione della ghiandola surrenale il tumore era recidivo, facendo contemporaneamente pensare alla presenza di metastasi nel fegato. Trattando l'animale con Mitotane, usando una dose mirante a distruggere completamente le ghiandole surrenali, si è potuto eliminare completamente il tumore e ridurre drasticamente la dimensione delle metastasi. Lo stato generale dell'animale 12 mesi dopo l'inizio della chemoterapia è ottimo.

## Literatur

Anderson C., Birchard S. et al. (1996): «Surgical treatment of adrenocortical tumors.» Proc Veterinary Cancer Society 16th Annual Conference: 51–52.

Besso J., Penninck D. et al. (1997): «Retrospective ultrasonographic evaluation of adrenal lesions in 26 dogs.» Vet Radiol & Ultrasound 38, 448-455.

*Cuervo L., Balaguer L., Romano J. et al.* (1994): Immunoreactivity to chromogranin and to vasoactive intestinal peptide in a canine pheochromocytoma. J Comp Pathol 111, 327–331.

*Emms S.G., Johnston D.E., Eigenmann J.E. et al.* (1986): Adrenalectomy in the management of canine hyperadrenocorticism. J Am Anim Hosp Assoc 23, 557–564.

Feldman E.C., Nelson R.W., Feldman M.S. et al. (1992): Comparison of Mitotane treatment for adrenal tumor versus pituitary-dependent hyperadrenocorticism in dogs. J Am Vet Med Assoc 200, 1642–1647.

*Feldman E.C., Nelson R.W.* (1996): Canine and feline endocrinology and reproduction. 2<sup>nd</sup> ed.WB Saunders Co, Philadelphia. S. 187–265 and 306–322.

*Hoerauf A., Reusch C.* (1998): Ultrasonographic characteristics of both adrenal glands in 15 dogs with functional adrenocortical tumors. JAAHA submitted.

*Kjellman M., Kallioniemi O.P., Karhu R. et al.* (1996): Genetic abberations in adrenocortical tumors detected using comparative genomic hybridization correlate with tumor size and malignancy. Cancer Res 56, 4219-4223.

*Kintzer P.P., Peterson M.E.* (1994): Mitotane treatment of 32 dogs with cortisol-secreting adrenocortical neoplasms. J Am Vet Med Assoc 205, 54–61.

*Luton M.D., Cerdas S., Billaud L. et al.* (1990): Clincial features of adrenocortical carcinoma, prognostic factors, and the effect of Mitotane therapy. New England J Med 322, 17:1195–1201.

Peterson M.E., Gilbertson S.T., Drucker W.D. (1982): Plasma cortisol response to exogenous ACTH in 22 dogs with hyperadrenocorticism caused by adrenocortical neoplasia. J Am Vet Med Assoc 180, 542–544.

Peterson M.E. (1983): o,p'-DDD (Mitotane) treatment of canine pituitary-dependent hyperadrenocorticism. J Am Vet Med Assoc 182, 527-528.



Reusch C.E., Feldman E.C. (1991): Canine hyperadrenocorticism due to adrenocortical neoplasia. Pretreatment evaluation of 41 dogs. J Vet Int Med 5,3-10.

Rijnberk A., Belshaw B.E. (1988): An alternative protocol for the medical management of canine pituitary-dependent hyperadrenocorticism. Vet Rec 122, 486-48.

Rijnberk, A., Voorbout G. et al. (1992): «Corticoid production by four dogs with hyperfunctioning adrenocortical tumors during treatment with mitotane (o,p'-DDD).» Vet Rec 131,484-487.

Scavelli T.D., Peterson M.E., Matthiesen D.T. (1986): Results of surgical treatment for hyperadrenocorticism caused by adrenocortical neoplasia in the dog: 25 cases (1980-1984). J Am Vet Med Assoc 189, 1360-1364.

Van Sluijs F.J., Sjollema B.E., Voorbout G. et al. (1995): Results of adrenalectomy in 36 dogs with hyperadrenocorticism caused by adrenocortical tumour. Vet Quarterly 17, 113-116.

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. Claudia Reusch, Klinik für Kleintiermedizin, Winterthurerstrasse 260, CH-8057 Zürich

Manuskripteingang: 1. September 1998 In vorliegender Form angenommen: 16. Oktober 1998