

5 DISKUSSION

5.1 Häufigkeit von Nebenniereninzidentalomen

In den letzten Jahren ist der zufällig entdeckte Nebennierentumor vor allem durch die Entwicklung von modernen bildgebenden diagnostischen Methoden wie der Computertomographie (CT), der Magnetresonanztomographie (MRT) oder hochauflösenden Ultraschalltechniken zu einer der am häufigsten diagnostizierten pathologischen Veränderung an der Nebenniere (41, 66) und so zu einem allgemeinen klinischen Problem geworden (18). Die Häufigkeit von Nebenniereninzidentalomen in abdominalen CT-Untersuchungen, wurde in mindestens 6 Studien, die in den 80er und 90er Jahren durchgeführt wurden, beschrieben (1, 9, 16, 26, 34, 56). Man fand hier eine positive Korrelation zwischen zunehmendem Alter und der Inzidentalomhäufigkeit. Die meisten der CT-Scanner, die in diesen Studien verwendet wurden sind inzwischen obsolet. Durch hochauflösende CT-Diagnostik, wie sie mit seit den späten 90er Jahren zur Verfügung stehenden Geräten möglich geworden ist, ist die Häufigkeit von NNI in CT-Untersuchungen kontinuierlich gestiegen und liegt daher heute in etwa in Höhe der in Sektionsstudien gefundenen Prävalenz von 5,9 % (41, 66).

Die der vorliegenden Arbeit zugrunde liegenden Daten wurden durch Auswertung der Akten aller Patienten, die im Zeitraum zwischen Januar 1984 und Dezember 1999 im Universitätsklinikum Benjamin Franklin der FU Berlin aufgrund eines zufällig entdeckten Nebennierentumors behandelt wurden, erhoben. Da die Datenerfassung retrospektiv erfolgte, läßt unsere Studie keine Rückschlüsse auf die Prävalenz von Nebenniereninzidentalomen zu. Ziel war es, epidemiologische, klinische, histologische und biochemische Parameter im untersuchten Patientenkollektiv zu erfassen und diese den Ergebnissen des aktuellen, relevanten Schrifttums gegenüberzustellen. Zudem sollte anhand der eigenen Ergebnisse und der aus der Literatur zur Verfügung stehenden Daten ein einheitlicher diagnostischer und therapeutischer Algorithmus entwickelt werden.

5.2 Epidemiologie des Gesamtkollektivs

Im untersuchten Patientenkollektiv im mittleren Alter von $57,0 \pm 11,7$ Jahren (28 - 85 Jahre) fand sich in Übereinstimmung mit anderen Veröffentlichungen (5, 7, 38, 43, 47) mit 69,5 % eine deutlich größere Prävalenz an weiblichen Patienten.

Die CT-Diagnostik war mit 78,0 % die Untersuchungsmethode, mit der die überwiegende Anzahl der Raumforderungen gefunden wurde. Lediglich bei 28 Patienten (19,9 %) führte eine Sonographie zur Diagnosestellung des Inzidentaloms. Mantero et al. führten eine retrospektive Multizenterstudie an 1004 Patienten mit NNI durch, bei denen die Erstdiagnose im Zeitraum zwischen 1980 und 1995 gestellt wurde (47). In dieser Untersuchung ist die Sonographie in etwa 70 % der Fälle die vorrangige Technik gewesen, die zur Erstdiagnose von 59 % der Nebennierenraumforderungen auf der rechten Seite führte. Kasperlik-Zaluska et. al. untersuchten 208 Patienten mit NNI im Zeitraum 1986 bis 1996 (38), wobei nur bei 3 Patienten (1,4 %) die CT-Diagnostik zur Erstdiagnose geführt hatte, während in allen anderen Fällen (98,6 %) durch eine Sonographie der Nebennierenbefund festgestellt wurde. Die überwiegende Zahl der Tumoren (61,6 %) wurde auch hier auf der rechten Seite gefunden. Hierfür ist ursächlich am ehesten ein apparatetechnisches und weniger ein epidemiologisches Phänomen verantwortlich, denn die rechte Nebennierenloge ist sonographisch über das Leberschallfenster besser einsehbar, als die linke (48). Somit weist die Sonographie hinsichtlich der Erkennung von Nebennierentumoren eindeutige Schwächen auf und ist im Vergleich zur CT-Diagnostik eher zweitrangig zu beurteilen. Indes sollte ihr Wert bei Screening-Untersuchungen und Verlaufskontrollen auch im Hinblick auf ihre Kosten/Nutzen-Relation nicht unterschätzt werden (23).

Unter Berücksichtigung dieser Zusammenhänge lassen sich auch gesundheitsökonomische Überlegungen anstellen. In Deutschland scheint bei Fragestellungen zur Bildgebung im Bereich des Abdomens viel häufiger die objektivere, aber auch wesentlich teurere CT-Untersuchung angefordert zu werden, wohingegen man sich beispielsweise in Polen (38) oder Italien (47) scheinbar auch oft mit der billigeren, aber untersucherabhängigen Sonographie begnügt. Inwieweit neuere endosonographische Techniken gegenüber der transabdominellen Sonographie deutliche Verbesserungen hinsichtlich ihrer Sensitivität und Spezifität erbringen

können, bleibt weiteren, größeren Untersuchungsreihen vorbehalten (36, 37). In der vorliegenden Arbeit waren mit 59,6 % die Inzidentalome verstärkt linksseitig lokalisiert. Dies erklärt sich unseres Erachtens aus der prioritären Anwendung der CT-Diagnostik, die hinsichtlich ihrer diagnostischen Effizienz keine Seitendifferenz aufweist (1, 34, 47).

5.3 Tumorklassifikation im Gesamtkollektiv

Obwohl die meisten gefundenen Nebenniereninzidentalome als funktionell inaktive Nebennierenrindenadenome einzustufen sind, kann ein hormonelles Screening eine beachtliche Anzahl an hormonaktiven, klinisch unauffälligen Tumoren aufdecken (4, 69). Die Klassifikation der Tumore im Gesamtkollektiv kann sich nicht immer auf histologische Diagnosen stützen, da die meisten Inzidentalome kleine, hormoninaktive Nebennierenadenome (2, 27, 45, 60, 70, 76 u.a.) sind, die nicht operativ entfernt werden müssen. Es gingen daher alle zur Verfügung stehenden Informationen (endokrinologische Laborparameter, bildgebende Diagnostik, histologische Befunde und bei verstorbenen Patienten die Ergebnisse der Sektion) in die Tumorklassifikation ein. Beispielsweise wurde eine in der abdominalen CT-Untersuchung gesehene kleine, homogene Raumforderung, die in Verlaufskontrollen größenkonstant ist und sich in der Labordiagnostik als endokrin inaktiv erweist, als hormoninaktives Nebennierenadenom eingestuft.

5.3.1 Funktionell aktive Nebenniereninzidentalome

5.3.1.1 Cortisolproduzierende NNI und Subklinisches Cushing-Syndrom

Viele Inzidentalompatienten haben endokrinologisch pathologische Befunde wie beispielsweise erhöhte Urin-Cortisolspiegel, eine pathologische Cortisol-Tagesrhythmik, eine eingeschränkte Suppressibilität des Cortisols im Dexamethason-Hemmtest, supprimierte oder nicht messbare Plasma ACTH-Spiegel oder einen pathologischen CRH-Test (5, 41). Ein Hypercortisolismus im Sinne eines subklinischen Cushing Syndroms ist bei Patienten mit Nebenniereninzidentalomen also eher häufig anzutreffen und wird in etwa 5-24 % der Fälle gefunden (47, 59, 65, 76). Die Häufigkeit des Übergangs eines subklinischen Hypercortisolismus in ein manifestes Cushing-Syndrom wird jedoch derzeit noch kontrovers diskutiert. Die bisher beschriebenen Verläufe scheinen zwar eher eine seltene Progressionsrate

vermuten zu lassen (64), jedoch findet man auch Publikationen, die das Risiko eines Überganges in ein manifestes Cushing Syndrom mit 12,5 % nach einem Jahr als relativ hoch beschreiben (6). Langzeitverläufe über eine solche Progression des Krankheitsverlaufes wurden bisher nur wenige publiziert (8, 30, 45). Um so wichtiger ist es, diese mit der Durchführung von oben erwähnten Screening-Methoden rechtzeitig festzustellen. Dem Übergang in ein manifestes Cushing-Syndrom kann dann durch die Entfernung des Tumors rechtzeitig begegnet werden. Ein subklinisches Cushing Syndrom fanden Mantero et. al. in einer italienischen Multicenter-Studie bei 9,2 % von 1004 untersuchten Patienten (47). In Untersuchungen von Young, in dessen Metaanalyse die Ergebnisse von insgesamt 13 Studien an Inzidentalompatienten eingingen, war der mittlere Anteil an corisolproduzierenden Tumoren mit 5,3 % deutlich niedriger (76), während Rossi et al. in einer prospektiven Studie an 50 Patienten bei 24 % der Patienten (12 Patienten) die Kriterien für ein SCS erfüllt sahen (65). Diese große Bandbreite kann auch durch unterschiedliche Kriterien, die in verschiedenen Untersuchungen zur Definition des SCS herangezogen werden, erklärt werden. Diese sind immer noch Gegenstand von Diskussionen (5, 17, 63, 69), was die exakte Charakterisierung dieses wichtigen Kollektivs in der Gruppe der adrenalen Inzidentalome erschwert.

In der vorliegenden Arbeit wurden die Kriterien der Adrenal Incidentaloma Study Group of the Italian Society of Endocrinology (AISIE) für die Definition des SCS herangezogen (47), die von den meisten Autoren zugrunde gelegt werden. Die wesentliche Voraussetzung war eine wiederholte, inadäquate Supprimierbarkeit des Plasma-Cortisols im Dexamethason-Hemmtest. Dieser wird als sehr sicherer Test zum Ausschluß einer pathologischen, autonomen oder teilautonomen Steroidsekretion angesehen, wenn er normal ausfällt (39, 64). Zudem sollte ein weiterer endokrinologischer Parameter pathologisch sein, um die Diagnose zu bestätigen (ACTH basal nicht meßbar, CRH-Test pathologisch, freies Cortisol im Urin erhöht oder eine vorliegende pathologische Cortisol-Tagesrhythmik).

In untersuchten Patientenkollektiven waren bei 23 (16,3 %) der Patienten die Kriterien für ein SCS gegeben. Dieser Wert liegt innerhalb der oben beschriebenen Bandbreite. Allerdings beschrieb die Mehrzahl der Autoren eine etwas niedrigere Prävalenz, die bei 10-12 % lag (5, 47, 76).

5.3.1.2 Algorithmus zur klinischen Diagnostik des subklinischen Cushing Syndroms

Anhand unserer Ergebnisse und der aus der Literatur zur Verfügung stehenden Daten schlagen wir zur diagnostischen Abklärung eines subklinischen Cushing Syndroms das folgende Procedere vor:

Da in der Diagnostik des Cushing Syndroms der 1 mg Dexamethason-Hemmtest der am besten geprüfte Test ist, sollte auch beim adrenalen Inzidentalom nur diese Dosis eingesetzt werden. Wird beim Screening auf Cushing-Syndrom bei Nicht-Inzidentalompatienten zum Erlangen einer möglichst 100 prozentigen Sensitivität eine Suppression < 100 nmol/l, neuerdings sogar < 50 nmol/l verlangt, so ist der für Inzidentalompatienten angegebene cut-off Wert < 140 nmol/l sinnvoll, da hierdurch zugleich eine hohe Spezifität in dieser Patientengruppe erreicht wird. Bei Suppression des Serum-Cortisols unter 140 nmol/l sollte zunächst keine weitere Diagnostik durchgeführt werden. Bei fehlender oder nicht ausreichender Suppression sollte ein CRH-Test durchgeführt werden sowie die Urin-Cortisolkonzentration im 24-Stunden Sammelurin bestimmt werden. Zeigt sich hierbei dann ein nicht messbares ACTH, eine nicht adäquate Stimulation des ACTH nach CRH oder eine pathologisch erhöhte Urin-Cortisolkonzentration, so ist die Diagnose „subklinisches Cushing Syndrom“ gesichert. Da sich nicht selten erst im weiteren Verlauf eine subklinische Cortisol-Produktion einstellt (6) sollte man den 1 mg Dexamethason-Hemmtest auch bei initial unauffälligen Patienten nochmals nach zwei Jahren wiederholen (siehe Abbildung 8).

Ein erniedrigtes DHEAS, welches auch als mögliches Kennzeichen eines SCS beschrieben wurde (5, 22, 54), hat übereinstimmend mit anderen Daten (10) keine gute diagnostische Treffsicherheit und sollte daher nicht zur Klärung dieser Fragestellung eingesetzt werden.

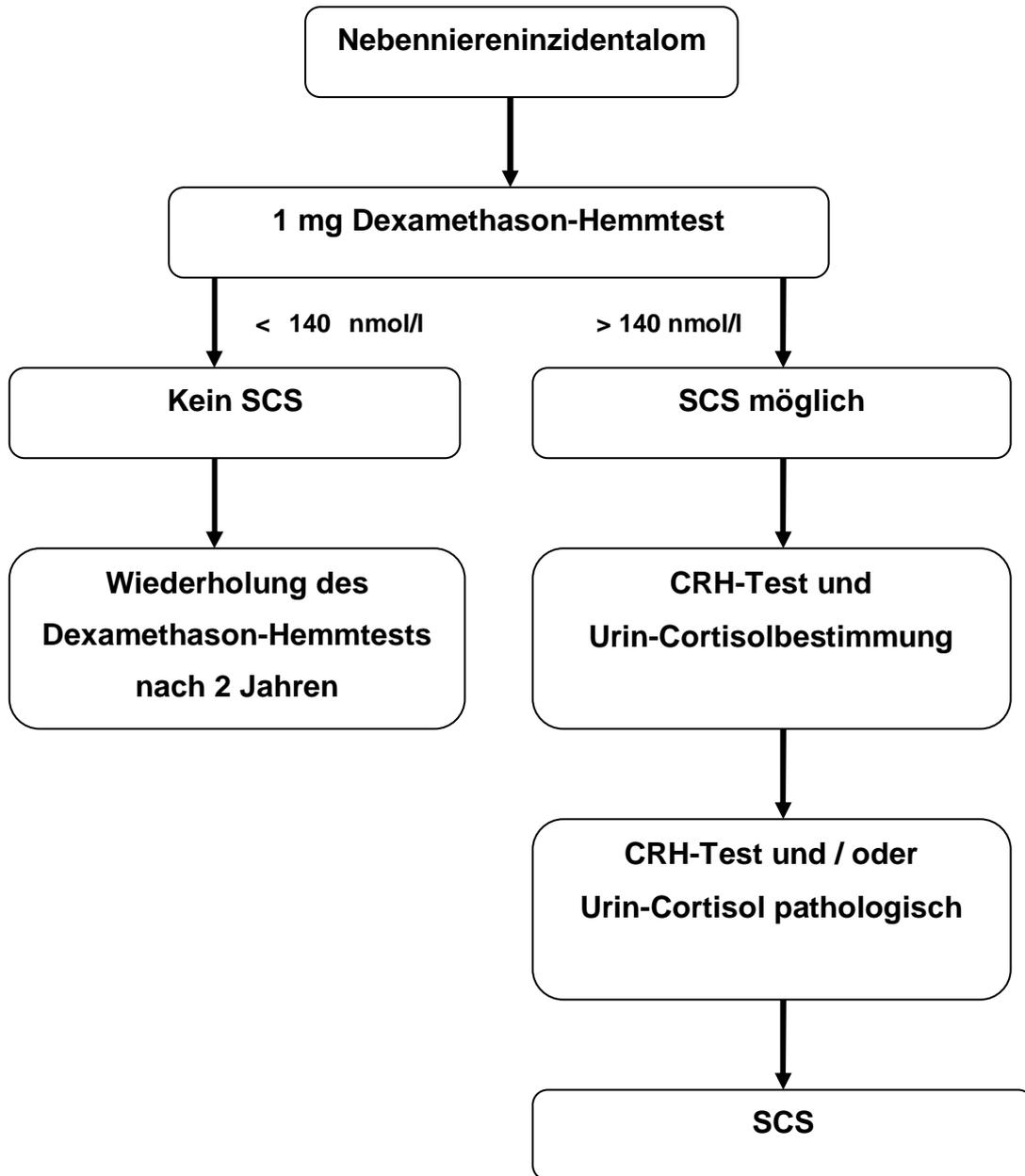


Abbildung 8:

Algorithmus zur klinischen Diagnostik des subklinischen Cushing Syndroms

5.3.1.3 Metabolisches Syndrom und subklinisches Cushing Syndrom

Patienten mit Nebenniereninzidentalomen leiden häufig unter Erkrankungen, die im Rahmen des sogenannten Metabolischen Syndroms auftreten (arterielle Hypertonie, Adipositas, Hyperlipoproteinämie, pathologische Glucosetoleranz, Diabetes mellitus) (21, 71) und haben daher auch ein deutlich erhöhtes Risikoprofil für kardiovaskuläre Erkrankungen. Die Prävalenz dieser Erkrankungen ist bei Vorliegen eines subklinischen Cushing Syndroms noch höher (60, 65) und in ihrer Signifikanz gegenüber Gesunden eindeutig belegt, so daß generell die Operation eines vorhandenen Nebennierentumors bei diesem Patientenkollektiv und die damit mögliche Beseitigung des metabolischen Syndroms empfohlen wird (12). Die höheren Prävalenzen dieser Erkrankungen bei Patienten mit subklinischem Cushing Syndrom erklären sich vor allem durch den leichten, chronischen Cortisolexzess. Sie werden bei Patienten mit manifestem Cushing Syndrom in stärkerem Ausmaß gesehen. Jedoch ermöglicht die geringe Anzahl von Patienten mit subklinischem Hypercortisolismus keine exakten Aussagen über das Risiko für ein metabolisches Syndrom (65). Naheliegend ist es auch, in diesem Zusammenhang die Prävalenz von Osteoporose bei Patienten mit und ohne subklinischem Cushing Syndrom zu untersuchen. Ob diese bei Inzidentalompatienten gehäuft diagnostiziert wird, ist gegenwärtig noch Bestand von Diskussionen. Osella et al. erhoben in einer 1997 durchgeführten Untersuchung Befunde, die auf einen erhöhten katabolen Knochenstoffwechsel bei Patienten mit subklinischem Cushing Syndrom schließen lassen (55), während eine aktuellere, 2001 publizierte prospektive Studie keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zu einer Kontrollgruppe ergab (53).

Im untersuchten Patientenkollektiv hatten mehr als $\frac{3}{4}$ der Patienten mit SCS eine arterielle Hypertonie und fast $\frac{2}{3}$ waren adipös. Ein Diabetes mellitus wurde bei 34,8 % der Patienten festgestellt, und bei 13,0 % dieses Kollektivs wurden erhöhte Serumlipidspiegel bestimmt. Unsere Daten bestätigen Mitteilungen in der Literatur, beispielsweise von Rossi et al., die in einer prospektiven Untersuchung an 50 Patienten mit zufällig entdecktem Nebennierentumor zeigen konnten, daß bei 91,6 % arterielle Hypertonie, bei 50,0 % der Patienten Adipositas, bei 41,6 % Diabetes mellitus und bei 50,0 % eine Hyperlipoproteinämie vorlagen (65). Im Vergleich mit dem Kollektiv ohne SCS ergaben sich für Erkrankungen, die im Rahmen des

metabolischen Syndroms auftreten, deutlich niedrigere Prävalenzen im Kollektiv ohne SCS sowohl bei Rossi et al. als auch in der hier vorliegenden Arbeit.

Ist die autonome Cortisol-Überproduktion beim SCS einerseits möglicherweise an der Pathogenese des metabolischen Syndroms beteiligt, so führt der das metabolische Syndrom begleitende Hyperinsulinismus bei Patienten mit SCS vielleicht auch zu vermehrtem Wachstum des Nebennierentumors (2, 8). Insulin ist in vitro als Mitogen der fetalen und adulten Nebennierenrinde bekannt und gilt daher als einer der Hauptfaktoren, die in der Lage sein können, auch in vivo eine Tumorentstehung bzw. ein Tumorwachstum in der Nebenniere zu stimulieren (62). Korrelierend mit Daten in der Literatur (12) zeigten auch unsere Patienten, die an einem SCS operiert wurden, postoperativ eine Verbesserung des metabolischen Profils.

5.3.1.4 Phäochromozytome

Klinisch unauffällige Phäochromozytome waren mit 7 (4,7 %) von 149 NNI in dieser Untersuchung die zweithäufigste Form von endokrin aktiven Nebennierentumoren.

5 von 7 Patienten mit Phäochromozytomen waren wegen arterieller Hypertonie mit Antihypertensiva eingestellt, 2 von 7 waren normotensiv. Krisenartige Attacken von arterieller Hypertonie, die zur gezielten Suche nach endokrinologischen Erkrankungen geführt hätten, traten bei keinem Patienten auf, was definitionsgemäß Voraussetzung zur Einstufung als Inzidentalom war. Diese Ergebnisse belegen, daß Phäochromozytome oft nur eine milde klinische Symptomatik zeigen (41).

Unsere Ergebnisse sind mit denen verschiedener anderer Studien vereinbar, die zeigten, daß 19 - 76 % der Phäochromozytome erst autopsisch nach dem Tod gefunden werden (29, 49, 68).

In der Multizenterstudie von Mantero et al. (47) der AISIE an mehr als 1000 Patienten mit Nebenniereninzidentalomen wurde bei 4,2 % aller Fälle ein Phäochromozytom gefunden, von denen nur etwa 50 % eine leichte Form der arteriellen Hypertonie hatten. Young et al. fanden bei 5,1 % der Patienten Phäochromozytome (76). Die in der hier vorliegenden Arbeit gefundene Häufigkeit von Phäochromozytomen stimmt gut mit der von Mantero und Young überein. Der sicherste klinische Test, der zur Diagnose Phäochromozytom führte, und in 4 von 5 Fällen (80,0 %) positiv war, war die Bestimmung der Katecholamine im 24-Stunden-Sammelurin. Somit kann diese relativ einfach durchzuführende Untersuchung als sehr guter Screening-Test für

Phäochromozytome angesehen werden. Sollte sie pathologisch ausfallen, ist additiv in jedem Fall eine Szintigraphie mit Jod-131-Meta-Jodobenzylguanidin (MIBG) angezeigt. Wenn diese auch positiv ausfällt, kann ein Phäochromozytom als gesichert angenommen werden, und der Patient sollte dann möglichst rasch der Adrenalectomie zugeführt werden. Eine Stärke der MIBG-Szintigraphie besteht in der Möglichkeit, bei malignen Phäochromozytomen auch einen Nachweis von eventuell bereits bestehenden Metastasen zu führen, die die Prognose einer Operation maßgeblich beeinflussen. Die MIBG-Szintigraphie zeigte bei 2 von 3 Patienten (66,7 %) eine Anreicherung des Radiopharmakons im Nebennierentumor. Ob neuere Screening-Methoden (Plasma-Metanephrine) und bildgebende Verfahren (Fluorodopamin-PET) die Phäochromozytom-Erfassung bei Nebenniereninzidentalompatienten verbessern, können nur entsprechende prospektive Studien zeigen.

5.3.1.5 Aldosteronome

Hinsichtlich der aldosteronproduzierenden Adenome lagen unsere Daten mit 0,7 % (1 Patient) zwar unter den Prävalenzzahlen von Mantero (1,4 %) und Young (1,0 %) (47, 76). Diese Unterschiede relativieren sich jedoch im Hinblick auf die insgesamt sehr geringe Prävalenz in den verschiedenen Kollektiven. Hierzu führen Mantero et al. an, daß die von ihnen gewählten Exklusionskriterien (Vorliegen von Hypokaliämie oder schwerer Hypertonie) zu diesen niedrigen Zahlen geführt haben könnten. Obwohl wir solche „strikten“ Kriterien nicht gewählt haben und Aldosteronmessungen somit auch bei vielen Patienten mit bekanntem arteriellen Hypertonus durchgeführt wurden, sind die in der vorliegenden Arbeit gefundenen Prävalenzzahlen noch geringer. Als guter Screening-Test für einen Hyperaldosteronismus beschreiben Bernini et al. die Berechnung des Quotienten aus Plasma-Aldosteron [ng/dl] / Plasma-Renin-Aktivität (PRA) [ng/ml/h] (11). Ein Wert größer als 20 wird dabei als entscheidendes Kriterium für einen potentiell vorliegenden Hyperaldosteronismus angesehen. Bernini untersuchten diesen Quotienten getrennt bei Inzidentalompatienten mit bekannter arterieller Hypertonie und ohne arterielle Hypertonie. Sie fanden dabei signifikant höhere Quotienten im Patientenkollektiv mit arterieller Hypertonie (11). Im eigenen Kollektiv zeigten sich nahezu identische Quotienten in beiden Gruppen, und kein Patient hatte einen Quotienten von > 20,

was darauf hinweist, daß die Prävalenz eines subklinischen Hyperaldosteronismus in unserer Untersuchung sehr gering gewesen sein muß.

5.3.2 Funktionell inaktive Nebenniereninzidentalome

5.3.2.1 Nebennierenkarzinome

Nebennierenkarzinome waren in unserem Kollektiv bei 5 (3,5 %) Patienten vertreten, bei Mantero mit 4,0 % (47) und bei Young mit 4,7 % (76). In 3 Fällen wurden als Untersuchungsgrund Schmerzen, meist im Flankenbereich lokalisiert, angegeben. Da aber eine Schmerzsymptomatik bei fast 50 % aller Inzidentalompatienten Ursache für die bildgebende Diagnostik war (Tabelle 2), kann diese weder als spezifisch noch als sensitiv für ein bestehendes Nebennierenkarzinom angesehen werden. Insgesamt sind Nebennierenkarzinome als sehr seltene, aber hochmaligne Tumore anzusehen. Mantero berichtet über jährliche Inzidenzen von 0,5 - 2,0 pro 1.000.000 Menschen (45), Kloos et al. fanden eine Inzidenz zwischen 1 - 1,6 pro 1.000.000 Menschen (41). Der entscheidende und wesentliche diagnostische Parameter für die Diagnose Nebennierenkarzinom ist die Tumorgöße (siehe Abbildung 3), also die Ergebnisse der bildgebenden Diagnostik. Ein weiterer wichtiger Punkt ist auch die Verlaufskontrolle. Wenn sich in dieser ein signifikantes und schnelles Größenwachstum zeigt, besteht eine größere Wahrscheinlichkeit für Malignität als bei größenkonstanten Tumoren und somit auch Handlungsbedarf, was eine chirurgische Versorgung angeht. Der mittlere Tumordurchmesser der histologisch gesicherten Karzinome von 8,9 cm (4,2 – 13,0 cm) bei Erstdiagnose im eigenen Kollektiv (Restkollektiv: 3,0 cm (0,5 – 10,0 cm)) und die Tatsache, daß bei drei Patienten eine signifikante, schnelle Größenzunahme auf über 5 cm im Durchmesser gesehen wurde, belegen diese Aussage. Die Häufigkeit des Nebennierenkarzinoms im untersuchten Kollektiv spiegelt sich ebenso in der Literatur wieder (41, 47, 76). An endokrinologischer Aktivität fand sich bei einer Patientin ein erhöhter DHEAS-Spiegel, ohne daß Virilisierungsanzeichen erkennbar waren. Die Bedeutung von pathologischen DHEAS-Serumspiegeln bei Patienten mit einem Nebenniereninzidentalom und deren Interpretation wird in Kapitel 5.5 erläutert. Durch die bildgebende Diagnostik (CT, MRT, Sonographie) kann es gelingen, Nebennierenraumforderungen hinsichtlich Ihrer Dignität zu beurteilen. Mit diesen Untersuchungsmethoden sind wichtige Informationen hinsichtlich der räumlichen

Begrenzung, der Homogenität und einer möglichen Kalzifizierung von Tumorarealen zu gewinnen, die erste Hinweise auf eine mögliche Malignität sein können (15). Im Rahmen der bildgebenden Diagnostik ist es daher wichtig, diese Tumormerkmale zu berücksichtigen. Dennoch kann mit keiner bildgebenden Methode ein sicherer Ausschluß von Malignität erreicht werden, sondern es kann immer nur aus der Summe der vorliegenden Befunde das weitere therapeutische Procedere geplant werden (23). Im Falle des Verdachts auf ein Nebennierenkarzinom muß dies in jedem Fall die Adrenalektomie sein. Wir halten diese bei deutlichen Hinweisen auf Malignität in einer bildgebenden Untersuchung und bei einer Tumorgröße von mehr als 4 cm, sowie bei einem signifikanten Tumorwachstum für indiziert.

5.3.2.2 Andere funktionell inaktive Raumforderungen

Das Spektrum der Differentialdiagnosen bei Nebenniereninzidentalomen ist groß. Neben Raumforderungen, die von der Nebenniere selbst ausgehen, fallen unter die Definition des NNI auch so genannte pseudoadrenale Tumoren, also solche, die von benachbarten Organen ausgehen, bei der bildgebenden Diagnostik jedoch der Nebenniere zugeordnet wurden. Zu nennen sind hier insbesondere retroperitoneale, mesenchymale Tumoren und Nierenzellkarzinome (63). Mehr als 85 % der entdeckten Raumforderungen in der vorliegenden Arbeit waren inaktive oder aktive Nebennierenadenome. Kloos et al. beschreiben mehr als 30 Differentialdiagnosen, die in mindestens 15 verschiedenen Studien an Inzidentalompatienten gefunden wurden, jedoch so selten sind, daß Aussagen über Häufigkeiten bei vielen nicht gemacht werden können (41). Folgende Differentialdiagnosen werden genannt und hier exemplarisch aufgelistet:

- Zysten
- Myelolipome
- Metastasen
- Pseudoadrenale Raumforderungen ausgehend von Leber, Lunge, Gallenblase, Niere, Pankreas u.a.
- Ganglioneurome
- Hämatome / Hämorrhagien
- Lipome
- noduläre Nebennierenrindenhyperplasien

Um zuverlässige Aussagen über Häufigkeiten machen zu können, bedarf es großer Fallzahlen. Die Multizenterstudie der AISIE von Mantero et al. an 1004 Patienten, die hier als Vergleichsmaßstab dienen soll, lässt daher am ehesten Aussagen über die Häufigkeiten dieser inhomogenen Gruppe von Raumforderungen zu (46, 47). Unter den Tumoren des in der vorliegenden Arbeit untersuchten Patientenkollektivs, die dieser Gruppe zuzuordnen waren, fanden sich in 2 Fällen (1,3 %) eine Metastasierung bei zuvor nicht bekanntem Tumorleiden, 2 Myelolipome (1,3 %), 2 B-Zell-Lymphome (1,3 %; bilateraler Tumor), 2 Nebennierenzysten (1,3 %), 1 Neurinom (0,7 %) sowie 1 Nierenzellkarzinom (0,7 %). Die Fallzahl von insgesamt 149 Inzidentalomen lässt sicherlich keine zuverlässige Aussage über die Häufigkeitsverteilung dieser Tumore zu. Dennoch decken sich diese Aussagen in etwa mit denen von Mantero et al. Hier wurden ebenfalls sehr niedrige Prävalenzen zwischen 0,7 und 3,0 % für diese Raumforderungen beschrieben.

Die Zahlen von Youngs Metaanalyse (76) stimmen im Wesentlichen mit denen Manteros überein. Dies rührt sicherlich auch daher, daß ein Teil der AISIE Studie (bis 1997) in diese Untersuchung eingeflossen ist. Bei insgesamt 2005 Patienten beschreibt Young mit 50 (2,5 %) in die Nebenniere metastasierte Raumforderungen etwas höhere Fallzahlen. Ein subklinisches Cushing Syndrom wurde hingegen mit 5,3 % deutlich seltener gefunden. Hier ist zu berücksichtigen, daß die Kriterien für ein subklinisches Cushing Syndrom bei Young aufgrund des retrospektiven Studiendesigns (Metaanalyse) im Gegensatz zur Multicenterstudie der AISIE nicht einheitlich festgelegt werden konnten. Die meisten publizierten Studien berichten von deutlich höheren Prävalenzen (zum Beispiel 5, 66, 70, 73).

Tabelle 13 ermöglicht den direkten Vergleich der Ergebnisse von Young und der Adrenal Incidentaloma Study Group of the Italian Society of Endocrinology (AISIE, Mantero et al.) mit dem eigenen Patientenkollektiv.

Art des Tumors	Prävalenz [%]		
	Eigene Pat. (n=149)	AISIE (n=1004)	Young et. al. (n=2005)
Funktionell inaktive Adenome	68,5	74,0	82,4
Endokrin aktive Adenome			
Cortisol produzierende Adenome	16,1	9,2	5,3
Aldosteron produzierende Adenome	0,7	1,4	1,0
Phäochromozytome	4,7	4,2	5,1
Nebennierenkarzinome	3,4	4,0	4,7
Metastasen	1,3	0,7	2,5
Andere			
Myelolipome	1,3	3,0	
Zysten	1,3	1,9	
Ganglioneurome		1,5	
B-Zell Lymphome	1,3		
Neurinome	0,7		
Nierenzell Ca.	0,7		

Tabelle 14: Tumorklassifikation im Gesamtkollektiv im Vergleich zu Publikationen der AISIE-Studie (2000) und von Young et al. (2000)

5.4 Tumorklassifikation im OP-Kollektiv

Bei erneuter Betrachtung des OP-Kollektivs und der histologischen Einstufung der Raumforderungen fällt eine Verschiebung der Kollektivzusammensetzung gegenüber dem Gesamtkollektiv auf. Diese Unterschiede in der proportionalen Zusammensetzung im OP-Kollektiv ergeben sich natürlich aus den gewählten Operationsindikationen durch die letztendlich eine Selektion erfolgt. Die OP-Indikation war in unserem Kollektiv in Anlehnung an Hensen et al. (33) bei Tumoren ab ca. 4 cm im Durchmesser, bei Wachstumsdynamik in den Verlaufskontrollen sowie bei endokrinologischer Aktivität gegeben. Hinsichtlich der OP-Indikation „Tumorgroße“ finden sich in der Literatur allerdings auch andere Richtlinien wie z.B. bei Reincke (60) der diese bei Tumordurchmessern > 5 cm sieht. Vor allem bei jüngeren Patienten wird die Operationsindikation früher gestellt. Im eigenen Kollektiv konnte bei den 40 Patienten, die operiert wurden (28,4 % des Gesamtkollektivs) gegenüber dem Gesamtkollektiv eine größere Häufigkeit an endokrin aktiven und malignen Tumoren festgestellt werden. Der Vergleich mit den von Mantero et al. zur Verfügung stehenden Daten (Tabelle 15) zeigt, daß hier mit 37,8 % zwar häufiger operiert wurde, die Verteilung der zugrundeliegenden Pathogenesen, die zur Operation führte aber ähnlich wie im eigenen OP-Kollektiv war.

	n		Tumorgröße [cm]:	
	eigene Daten	AISIE	eigene Daten	AISIE
Gesamtzahl der operierten Patienten:	40 (28,4 %)	380 (37,8 %)	4,9 (1,8 - 13,0)	3,0 (0,5 – 25,0)
Adenome gesamt	22 (55,0 %)	198 (52,0 %)	3,8 (1,8 - 8,3)	3,5 (1,0-15,0)
Endokrin aktiv	16 (40,0 %)	60 (16,0 %)	k.A.	k.A.
Cortisolproduz.	15 (37,5 %)	48 (13,0 %)	k.A.	k.A.
Aldosteronproduz.	1 (2,5 %)	12 (3,0 %)	k.A.	k.A.
Endokrin inaktiv	6 (15,0 %)	138 (36,0 %)	k.A.	k.A.
Phäochromozytome	7 (17,5 %)	42 (11,0 %)	4,3 (2,0 - 6,0)	5,0 (2,1-10,0)
Nebennierenkarzinome	5 (12,5 %)	47 (12,0 %)	8,9 (4,2 – 13,0)	7,5 (2,6-25,0)
Metastasen	2 (5,0 %)	7 (2,0 %)	5,5 (4,0 - 7,0)	6,4 (3,5-12,0)
Myelolipome	2 (5,0 %)	30 (8,0 %)	6,9 (5,0 - 8,9)	5,0 (2,5-12,0)
Nierenzellkarzinome	1 (2,5 %)	0 (0 %)	4,0 (4,0)	0
Neurinome	1 (2,5 %)	0 (0 %)	5,0 (5,0)	0
Zysten	0 (0 %)	20 (5,0 %)	0	4,5 (2,8-18)
Ganglioneurome	0 (0 %)	15 (4,0 %)	0	5,0 (2,6-11,5)
Andere	0 (0 %)	21 (6,0 %)	0	4,2 (1,7-11,0)

Tabelle 15

Vergleich des operierten eigenen Kollektivs hinsichtlich der Tumorgröße mit dem OP-Kollektiv der AISIE-Studie. Tumorgröße: Mittelwert (Bereich). k.A.: keine Angabe

Auffällig ist in Tabelle 15 eine unterschiedliche Verteilung der Häufigkeit endokriner Aktivität unter den gefundenen Nebennierenadenomen beim Vergleich mit dem AISIE-Kollektiv. Mit 40 % waren in unserer Untersuchung deutlich mehr Adenome endokrin aktiv (cortisol- oder aldosteronproduzierend) als bei der Untersuchung der AISIE wo nur 16 % endokrin aktive Adenome gefunden wurden. Vor allem der Anteil der cortisolproduzierenden Raumforderungen war im eigenen OP-Kollektiv mit 37,5 % höher als in der AISIE Studie (13 %).

Die mittlere Tumorgröße lag im operierten Kollektiv mit 4,9 cm erwartungsgemäß deutlich über der des Gesamtkollektivs (Tumorgröße: 3,2 cm).

Der Altersmittelwert des Gesamtkollektivs lag bei 57,0 Jahren, im OP-Kollektiv bei 56,7 Jahren (s. Tabelle 16). Der Vergleich zu dem AISIE Kollektiv zeigt hier bei den Untergruppen keine wesentlichen Unterschiede. Auffällig ist jedoch, daß das mittlere Alter unserer Patienten mit Nebennierenkarzinomen mit 64,0 Jahren höher war als das der AISIE-Studie (46,0 Jahre).

	Alter [J.]:		m / w [%]:	
	eigene Daten	AISIE	eigene Daten	AISIE
Gesamtzahl der operierten Patienten:	56,7 (36 - 75)	55,0 (15 - 84)	32,5/67,5	46,8/53,2
Nebennierenadenome	56,9 (39 - 75)	57,0 (16-83)	22,7/77,3	45,0/55,0
Phäochromozytome	50,3 (38 - 73)	54,0 (26-79)	28,6/71,4	49,0/51,0
Nebennierenkarzinome	64,0 (41 - 71)	46,0 (17-84)	60,0/40,0	49,0/51,0
Metastasen	54,5 (45 - 64)	58,0 (46-70)	50,0/50,0	71,0/29,0
Myelolipome	63,0 (56 - 70)	52,0 (26-72)	50,0/50,0	43,0/57,0
Nierenzellkarzinome	36,0 (36)	0	100,0/0	0/0
Neurinome	75,0 (75)	0	0/100,0	0/0
Zysten	0	47,0 (18-67)	0/0	25,0/75,0
Ganglioneurome	0	45,0 (16-76)	0/0	33,0/67,0
Andere	0	60,0 (15-77)	0/0	27,0/73,0

Tabelle 16

Vergleich des operierten eigenen Kollektivs hinsichtlich des Alters und Geschlechts mit dem OP-Kollektiv der AISIE-Studie. Alter: Mittelwert (Bereich)

5.5 Dehydroepiandrosteronsulfat (DHEAS)

Die vorliegende Untersuchung zeigt in Übereinstimmung mit anderen Veröffentlichungen, daß niedrige DHEAS Spiegel gehäuft bei Patienten mit NNI anzutreffen sind (5, 22, 54).

Bei der Auswertung von 68 Patienten, bei denen DHEAS im Serum gemessen wurde, fanden sich im Gesamtkollektiv bei 29 Patienten (42,6 %) erniedrigte DHEAS Werte, bei 31 (45,6 %) Normwerte und bei 8 Patienten (11,8 %) erhöhte Werte. Flecchia et al. fanden bei 21 von 24 Patienten (87,5 %) mit adrenokortikalem Inzidentalom erniedrigte DHEAS Spiegel, jedoch nur bei $\frac{1}{8}$ der Patienten mit Raumforderungen die nicht adrenokortikaler Genese waren (22). Sie sehen deshalb DHEAS als sensiblen und relevanten Marker für eine adrenokortikale Herkunft der Raumforderung. Bencsik et al. untersuchten 38 Patienten mit NNI (10). Erniedrigte DHEAS-Spiegel wurden bei 6 von 12 Patienten mit Nebennierenmetastasen und bei 7 von 14 Patienten mit benignem Nebennierenrindenadenom gefunden. 10 dieser 14 Patienten zeigten endokrine Aktivität (davon 8 mit Cortisol- und 2 mit Aldosteronexzeß). Sie werteten diese Ergebnisse als deutlichen Hinweis dafür, daß niedrige DHEAS-Spiegel kein guter Parameter sind, um die endokrine Aktivität einer Nebennierenraumforderung zu beurteilen. Im eigenen untersuchten Patientenkollektiv waren die DHEAS Werte in allen untersuchten Gruppen, in denen sie ausgewertet wurden (Gesamtkollektiv, Nebennierenkarzinome, hormoninaktive Adenome und cortisolproduzierende Adenome) bei weniger als 50 % der Patienten erniedrigt. Somit können durch die vorliegende Arbeit eher die Ergebnisse von Bencsik bestätigt werden, daß DHEAS kein sensibler Parameter ist, eine eventuelle endokrine Aktivität einer Nebennierenraumforderung einzuschätzen. Da die DHEAS-Bestimmung auch zur Diagnostik eines Karzinoms wenig hilfreich ist, sollte sie aus Kostengründen nicht routinemäßig, sondern nur bei klinischem Vorliegen eines Hirsutismus oder von anderen Virilisierungssymptomen durchgeführt werden.