

A. Tönjes, Ch. A. Koch, R. Paschke

Aktuelle Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie des Nebennieren-Inzidentaloms

Universität Leipzig
Medizinische Fakultät
Medizinische Klinik und Poliklinik III

Zusammenfassung

Nebenniereninzidentalome (NNI) werden im Zeitalter hochauflösender Bildgebungsverfahren immer häufiger diagnostiziert und stellen den behandelnden Kollegen vor Herausforderungen, die eine gute interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Radiologen, Endokrinologen, und endokrinen Chirurgen erfordern. Dabei sind etwa 70% dieser NNI nichthormonsezernierend. Etwa 20% aller Individuen mit NNI haben eine sog. subklinische hormonelle Dysfunktion vom NNI, das in ca. 10% eine subklinische autonome Glukokortikoidhypersekretion verursachen kann. Etwa 4% aller NNI sind Phäochromozytome. Bei einer Größe über 6 cm liegt das Karzinomrisiko bei 25%. Daher ist das diagnostische Procedere auf die Bestimmung von Hormonexzess und radiologische Kriterien des Karzinomrisikos ausgerichtet.

Ein Kontroll CT wird nach 6-12 Monaten empfohlen. Falls keine Größenzunahme vorliegt, sind keine weiteren CT Kontrollen nötig. Als endokrinologische Tests kommen der Dexamethason-Hemmtest, die Bestimmung der Urinkatecholamine einschließlich von Metanephrinen, und die Messung von Serum Kalium sowie des Plasma Aldosteron/Reninaktivitäts-Quotienten zur Anwendung. Bei Tumoren mit über 3 cm Größe sollten der Dexamethason-Hemmtest und die Bestimmung der Urinkatecholamine und/oder freien Metanephrine im Plasma jährlich erfolgen über einen Zeitraum von 4 Jahren. Kontrollierte klinische Studien sollen das diagnostische und therapeutische Vorgehen bei Individuen mit NNI sowie das Langzeit-Outcome klären.

Unter einem Nebenniereninzidentalom (NNI) versteht man einen Nebennierentumor, der zufällig im Rahmen einer nicht auf die Nebenniere (NN) zielenden Diagnostik entdeckt wird. Patienten, die mit bildgebenden Verfahren im Rahmen eines Tumorstaging oder einer Tumorsuche untersucht werden, sind davon ausgeschlossen. In Autopsiestudien wurde in etwa 9% aller Fälle ein NNI nachgewiesen (Hedeland et al., 1968). Sonographische Untersuchungen unter anderen Fragestellungen zeigen bei 0,1-0,4% der Patienten eine Raumforderung der NN. Mit der verbesserten Qualität der Bildgebung (zum Beispiel hochauflösende Computertomographie) ist in den letzten Jahren eine steigende Prävalenz von NNI zu verzeichnen. Diese primär radiologische Diagnose stellt Herausforderungen für die weiterbehandelnden Kollegen dar, die in erster Linie eine gute interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Radiologen und Endokrinologen erfordern.

Etwa 70% der NNI sind nicht-hormonsezernierende adrenale Adenome (Tabelle 1). Deutlich seltener treten hypersekretorische Tumore (Phäochromozytome, Aldosteronome oder kortisolproduzierende Adenome) auf. Differentialdiagnostisch müssen auch immer Zysten, Karzinome, Metastasen, und Myelolipome in Betracht gezogen werden. Im Kindesalter sind androgen- und/oder kortisolproduzierende NN-Tumore am häufigsten. Etwa 20% aller Individuen mit NNI haben eine sog. subklinische hormonelle Dysfunktion vom NNI, das in ca. 10% eine subklinische autonome Glukokortikoidhypersekretion verursachen kann. Probleme im diagnostischen und therapeutischen Vorgehen bei Individuen mit NNI ergeben sich aus dem Mangel an kontrollierten klinischen Studien, vor allen zum Langzeit-Outcome.

Grundlage für die folgenden Ausführungen bildet das State-of-the-science conference statement der National Institutes of Health „Management of the clinically inapparent adrenal mass“, das im August 2002 veröffentlicht wurde. Weitere Informationen sind unter <http://consensus.nih.gov> verfügbar.

Diagnostik

Bei jedem Patienten mit einer unklaren Raumforderung der NN sollte sich eine endokrinologische Diagnostik anschließen.

Es wird nach den Richtlinien der DGE ein Dexamethason-Hemmtest empfohlen, der als pathologisch beurteilt wird, wenn bei Applikation von 1 mg keine Suppression unter 138 nmol/l und bei Applikation von 2 mg unter 80 nmol/l erreicht werden kann. Weiterhin sollte die Analyse der Katecholamine und/oder (fraktionierten) Metanephrine im 24-h Urin erfolgen (Tabelle 2). Trotz guter Sensitivität und Spezifität der Bestimmung der Katecholamine im Sammel-

Tab. 1: Ätiologie und relative Häufigkeit adrener Inzidentalom

Tumortyp	Prävalenz (%)	
	Mantero et. al. 1997	Kloos et. al. 1995
Nicht sezernierende adrenale Adenome	67	70 - 94
Hypersekretorische Tumore	3 - 8	0 - 11
Phäochromozytome	1 - 4	0 - 7
Aldosteronome	8 - 4	0 - 12
Kortisol-sezernierende Adenome	4	0 - 25
Maligne Tumoren	10	0 - 10
andere adrenale Tumoren:	1 - 5	4 - 22
Zysten	2 - 7	7 - 15
Myelolipome		
Metastasen:	1 - 6	0 - 21
unselektierte Patienten		32 - 73
onkologische Patienten		0 - 10
Pseudoadrenale Tumoren		

Tab.2: Hormondiagnostik bei NN-Inzidentalom

Initial	Verlaufskontrolle
<ul style="list-style-type: none"> - 1 mg Dexamethason-Hemmtest genügende Suppression bei Abfall < 138 nmol/l (bzw. < 80 nmol/l bei Applikation von 2 mg) - 24-h Urin-Katecholamine/Metanephrine - freie Metanephrine im Plasma - bei Hypertonie: <ul style="list-style-type: none"> - Serum-Kalium - Plasma Aldosteron/Reninaktivitäts-Quotient (Ratio >30 plus Plasma-Aldosteron > 20 ng/dl spricht für Conn-Syndrom) 	<ul style="list-style-type: none"> - Dexamethason-Hemmtest jährlich über 4 Jahre bei Tumoren > 3 cm - Urinkatecholamine und/oder freie Metanephrine im Plasma jährlich über einen Zeitraum von 4 Jahren bei Tumoren > 3 cm

Tab. 3: Bildgebende Diagnostik bei NN-Inzidentalom

Initial	Verlaufskontrolle
CT oder MRT	Kontroll-CT nach 6-12 Monaten bei Tumoren < 4 cm oder 4-6 cm initial ohne Karzinomkriterien falls keine Größenzunahme, keine weitere Größenkontrolle erforderlich

Tab. 4: Beispiele für eine medikamentöse Beeinflussung der Ergebnisse von Hormonuntersuchungen (weitere Informationen sind erhältlich bei OA Koch)

Medikament	Wirkung
Spironolaktone	Anstieg der Plasmenreninaktivität (PRA)
ACE-Hemmer	Senkung von Plasmaaldosteron, PRA
AT1 Rezeptorblocker	Senkung von Plasmaaldosteron
BetaBlocker	Senkung der Plasmenreninaktivität
Progesteron	Aldosteronantagonismus
Alkohol	Falsch hohe Katecholamine/Metanephrine
Labetalol	Falsch hohe Katecholamine/Metanephrine
Metyrosin (Tyrosinhydroxylaseblocker)	Falsch niedrige Katecholamine/Metanephrine

lurin ist die Messung der freien Metanephrine im Plasma mit einer Sensitivität von 99% und einer Spezifität von 89% der Test der Wahl zur Diagnosestellung bzw. zum Ausschluss eines Phäochromozytoms (Lenders et al. 2002). In Deutschland ist die Bestimmung der freien Plasmametaneprine bislang nicht möglich, so dass hier hauptsächlich Urinmetaneprinebestimmungen erfolgen.

Bei Vorliegen einer arteriellen Hypertonie wird neben der Serum-Kalium-Erfassung zusätzlich die Bestimmung des Plasma Aldosteron/Reninaktivitätsquotienten empfohlen. Liegt dieser Quotient über 30 bei einer Plasmaaldosteronkonzentration über 20 ng/dl besteht der dringende Verdacht (Sensitivität 90%, Spezifität 91%) auf das Vorliegen eines Conn-Syndroms (Weinberger et al. 1993).

Bei jeder hormonellen Diagnostik ist der Einfluss von parallel applizierten Medikamenten zu beachten. Diese sollten wenn möglich abgesetzt bzw. bei der Interpretation der Testergebnisse berücksichtigt werden (Seifarth et al. 2002, Tabelle 4). Dabei sollten insbesondere Schleifendiuretika und Aldosteronantagonisten 4 Wochen vor Bestimmung von Plasma Aldosteron und Reninaktivität abgesetzt sein. Viele NNI werden im Rahmen einer Computertomographie (CT) – Untersuchung entdeckt. Eine homogene Struktur mit glatter Abgrenzung und einem Absorptionwert unter 10 HU (Hounsfield units) sowie einer Größe unter 4 cm sprechen deutlich für einen gutartigen NN Tumor, so dass bei Vorliegen dieser Kriterien ein Monitoring ausreicht. Gleiches gilt für 4-6 cm große, hormoninaktive Tumore. Eine MRT zeigt keine besseren Ergebnisse

für die Abgrenzung maligner von benignen Läsionen und ist somit als Routineverfahren nur für Patienten zum Beispiel mit Kontrastmittelallergie oder eingeschränkter Nierenfunktion indiziert. Als weniger etablierte Methoden stehen szintigraphische Untersuchungen (NP59 für NN-Rindentumore bzw. MIBG für NN-Markttumore) sowie die Positronenemissionstomographie (PET) zur Verfügung. Diese Methoden werden in Deutschland insgesamt sehr selten angewandt und bleiben speziellen Fragestellungen und Problemkonstellationen vorbehalten bzw. befinden sich noch in der Entwicklungsphase.

Die Feinnadelbiopsie, die nur nach Ausschluss eines Phäochromozytoms durchgeführt werden sollte, ist mit einer hohen Rate falsch negativer Ergebnisse verbunden und stellt auch aufgrund der wenigen verfügbaren Daten zur Zuverlässigkeit keine Methode für die Routinediagnostik der NN-Inzidentalome dar.

Verlauf

Liegt bei Diagnosestellung des NNI der Durchmesser der Raumforderung bei maximal 4 cm, so ist in 2% der Fälle ein maligner Prozeß (Nebennierenkarzinom) zu erwarten. Bei einem Durchmesser von 4,1-6 cm steigt das Karzinomrisiko auf 6% und liegt bei einer Größe über 6 cm bei 25%. Daraus leitet sich die bisher gängige Operationsindikation (ab einer Größe von 6 cm) für NNI ab, obwohl zu bedenken bleibt, dass NN-Karzinome als NNI bei einer Größe von 1.7 cm entdeckt wurden (Barnett CC et al. 2000). Während sich bei Verlaufsbeobachtungen lediglich bei 3-4% der Patienten eine Größen-

abnahme zeigte, war bei 5-25% der Fälle ein Wachstum um mehr als 1 cm zu verzeichnen. Bis zu 20% der Patienten entwickelten eine Hormonüberproduktion (meist Kortisol), bei NN Tumoren bis 3 cm Durchmesser ist eine Hypersekretion allerdings eher unwahrscheinlich.

Therapie

Alle Patienten mit klinisch symptomatischen hormonaktiven NN-Rindentumoren sowie alle Patienten mit laborchemisch und in der Bildgebung nachgewiesenem Phäochromozytom sollten operativ therapiert werden. Die operative Mortalität in Bezug auf eine Adrenalektomie liegt bei weniger als 2 Prozent in den Händen eines erfahrenen Chirurgen. Laparoskopische Techniken sind dabei möglicherweise kostengünstiger und patientenfreundlicher, jedoch relativ kontraindiziert bei einer Verdachtsdiagnose auf ein invasives Nebennierenkarzinom oder großen (> 5 cm) Tumoren, die die Operation technisch erschweren. Unabhängig von dem Ergebnis der Hormondiagnostik sollte aufgrund des deutlich erhöhten Karzinomrisikos bei NN-Tumoren mit einer Größe von über 6 cm eine Adrenalektomie angestrebt werden. Bei einem Durchmesser von 4-6 cm bei Diagnosestellung kann eine abwartende Haltung eingenommen werden. Es ist allerdings bei einer schnellen Größenzunahme, einem verminderten Fettgehalt, sowie einer Hormonüberproduktion ebenfalls eine Adrenalektomie anzuraten. Bei Stellung der OP-Indikation sind weitere Faktoren wie das Alter des Patienten (im jüngeren Alter ist eher eine Adrenalektomie durchzuführen) sowie das Vorliegen anderer Begleiterkrankungen (Diabetes, Osteoporose) zu berücksichtigen.

Bei Patienten mit besonderen Risikofaktoren oder mit Kontraindikationen für eine operative Therapie stellt die medikamentöse Therapie mit Inhibitoren der Steroidhormonsynthese bzw. mit Aldosteronantagonisten die Behandlung der Wahl dar.

Verlaufsbeobachtung

Für NN-Inzidentalome mit einem Durchmesser unter 4 cm sowie von 4-6 cm ohne Vorliegen von Karzinomkriterien sollte eine Wiederholung der CT nach 6-12 Monaten erfolgen. Zeigt sich keine Größenzunahme ist keine erneute Größenkontrolle erforderlich. Nachbeobachtungsstudien über 10 Jahre zeigten, dass weniger als 30% aller NNI an Größe zu-

nehmen. Als Verlaufsuntersuchungen bezüglich der hormonellen Aktivität wird die Durchführung eines Dexamethason-Hemmtests sowie die Urinkatecholaminbestimmung jährlich über einen Zeitraum von 4 Jahren, jedoch nur bei Tumoren mit einem Durchmesser von mehr als 3 cm empfohlen. Nach 3-4 Jahren ist ein Plateau bezüglich der Hormonproduktion zu erwarten (Tabellen 2 und 3). Nachbeobachtungsstudien über 10 Jahre zeigten, dass weniger als 20% aller NNI Zeichen einer hormonellen Hypersekretion aufweisen.

Ausblick

Um eine optimale Versorgung von Patienten mit NNI zu gewährleisten, bedarf es nicht nur einer guten interdisziplinären Zusammenarbeit von Radiologen, Endokrinologen, und Chirurgen, sondern vor allem der Klärung folgender Fragen:

1. Was ist der natürliche Verlauf von klinisch unauffälligen Nebennierentumoren?
2. Können Individuen mit einem hohen Risiko für ein Nebennierenkarzinom frühzeitig identifiziert werden?
3. Wie lange bedürfen Individuen mit NNI eines Verlaufsmonitorings, um dieses einstellen zu können basierend auf der Schlussfolgerung, dass kein Risiko zur Nebennierenkrebsentwicklung bzw. hormonellen Hypersekretion besteht?
4. Was ist die optimale Nachuntersuchungsstrategie für Individuen mit NNI?

Anschrift des Verfassers:

Prof. Dr. med. Ralf Paschke
Universitätsklinikum Leipzig
Zentrum für Innere Medizin
Medizinische Klinik und Poliklinik III
Philipp-Rosenthal-Straße 27
04103 Leipzig