

Das Inzidentalom der Nebenniere

P. Lamesch

Einleitung

Die Entwicklung und Anwendung moderner, hochauflösender bildgebender Verfahren hat zu einer deutlichen Zunahme von Zufallsbefunden vor allem an parenchymatösen Organen geführt. Die korrekte Interpretation solcher Zufallsbefunde, die Abklärung und eine gegebenenfalls indizierte Therapie muss vor dem Hintergrund potenzieller Risiken von Folgeerkrankungen bzw. Komplikationen erfolgen¹⁻⁵.

Zufallsbefunde der Nebenniere stellen mittlerweile die häufigsten bildmorphologisch diagnostizierten pathologischen Veränderungen an der Nebenniere dar. Aufgrund der Häufigkeit, mit der bei Autopsie Untersuchungen Nebennierentumore nachgewiesen werden, zählen Nebennierentumore zu den häufigsten Tumoren beim Menschen^{6,7}. Bislang fehlen aussagekräftige Daten zu Inzidenz, Prävalenz und natürlichem Verlauf von Inzidentalomen.

Die folgende Übersicht soll auf Besonderheiten und aktuelle Aspekte in der Diagnostik, auf Risiken und auf die Indikation therapeutischer Maßnahmen bei Zufallsbefunden der Nebenniere aufmerksam machen.

Definition

Ein Inzidentalom der Nebenniere ist ein asymptomatischer, im Rahmen einer nicht-invasiven bildgebenden Untersuchung als Zufallsbefund entdeckter Tumor der Nebenniere. Metastasen, die als Erstbefund ohne Primärtumor nachgewiesen werden, werden dazugerechnet.

Wenngleich die meisten Inzidentalome hormoninaktive Tumore sind, demaskiert die endokrine Diagnostik solche asymptomatischen Befunde zunehmend häufiger als hormonaktive Tumore⁸. Tabelle 1 fasst die wesentlichen Merkmale von Inzidentalomen zusammen.

Tabelle 1: Inzidentalome der Nebenniere

- steigende Inzidenz mit zunehmendem Alter
- ♀ >> ♂ (*)
- > 70 % sind benigne und hormoninaktiv⁽⁶⁾
- engmaschige Kontrollen anfangs notwendig
- durch laparoskopische Operationen dürfen die Indikationen zur Adrenalektomie gegenüber dem konventionellen Vorgehen nicht verändert werden

(* am ehesten Folge häufigerer bildmorphologischer Untersuchungen bei Frauen)

Folgende Fragen drängen sich bei einem nachgewiesenen Inzidentalom oder besser wie von Linos empfohlen „Adrenalom“ auf^{9,10}:

1. Handelt es sich um einen hormonaktiven Tumor?
2. Besteht der Verdacht auf einen malignen Tumor?
3. Gibt es Hinweise, dass es sich um Metastasen eines noch nicht erkannten Primärtumors handelt?
4. Bei hormoninaktiven, nicht malignen bzw. metastatischen Läsionen, kann der Tumor beobachtet werden bzw. wann ist eine operative Behandlung indiziert?

Häufigkeit

Die Häufigkeit von zufällig, bei Sektionen gefundenen Nebennierentumoren wird in der Literatur mit 1,4 bis 8,7 % angegeben^{5,11,12}. Unter Berücksichtigung der Literaturangaben der letzten 20 Jahre liegt die Prävalenz bei CT Untersuchungen bei 0,5 bis 4,4 %. In einer kürzlich erschienenen Stellungnahme der NIH Consensus Development Conference wird in Autopsie Serien von einer Häufigkeit von 2,1 % ausgegangen⁶. Die Inzidenz sonographisch nachweisbarer Nebennierentumore liegt in der Gesamtbevölkerung bei 0,1 %, ohne endokrine Symptome liegt sie bei 0,42 %. Es besteht eine eindeutige Altersabhängigkeit der Prävalenz: in Autopsie-Untersuchungen bei unter 30-Jährigen liegt die Rate zufällig entdeckter Nebennierentumore bei 1 %, bei über 70-Jährigen

bei 7 %^{7,13}. In der Literatur wird immer die Prädominanz des weiblichen Geschlechts angegeben; dieses ist jedoch eher Folge von häufiger bei Frauen durchgeführten bildmorphologischen Untersuchungen. Diese Vermutung wird indirekt gestützt durch die Ergebnisse von Autopsie- und allgemeinen Vorsorgeuntersuchungen, in denen keine geschlechtsabhängigen Unterschiede beschrieben wurden⁷. In über 80 % der Fälle sind diese Inzidentalome kleiner als 2 cm, in 0,025 % größer als 6 cm⁸.

In einer schwedischen Untersuchung an 381 Patienten mit einem Inzidentalom der Nebenniere wurden 5 % hormonaktive benigne Tumore und 4 % maligne Tumore beschrieben⁴.

Die Prävalenz symptomatischer hormonaktiver Tumore liegt bei 1/100000. Nebennierenkarzinome sind mit ca. einer Neuerkrankung pro 1.7 Millionen Einwohner und Jahr äußerst selten; bei Diagnosestellung haben Nebennierenkarzinome ein mittleres Gewicht von 800 g, Karzinome mit einem Durchmesser unter 5 cm stellen eine Rarität dar.

Differenzialdiagnose

Eine Reihe Differenzialdiagnosen kommen bei einem nachgewiesenen Inzidentalom der Nebenniere in Betracht (Tabelle 2). Die meisten (36 bis 95 %) Inzidentalome sind erwartungsgemäß hormoninaktive Tumore¹⁴. Hormonaktive Tumore sind überwiegend cortisol-produzierende Adenome, Phäochromocytome und seltener aldosteron-produzierende Tumore. Adrenocorticale Karzinome unterscheiden sich von den anderen Tumoren durch die deutlich größeren Tumordurchmesser, in der Literatur werden Häufigkeiten von 0 bis 25 % angegeben¹⁴. Metastasen sind ohne einen bekannten Primärtumor selten, sie werden jedoch zunehmend häufiger bei bekanntem Primärtumor beschrieben, sind dann im Sinne der Definition nicht als Inzidentalom zu werten. Daneben gibt es eine Reihe weiterer meist benignen Tumore, die als Inzidentalom diagnostiziert werden können, unter anderem gehören Zysten und Myelolipome dazu¹⁴.

Tab. 2: Differenzialdiagnosen

Adreno-corticale Tumore
• Adenom
• Noduläre Hyperplasie
• Karzinom
Adreno-medulläre Tumore
• Phäochromocytom
• Ganglioneurom/Neuroblastom
Andere adrenale Tumore
• Myelolipom
• Metastasen
• Hamartom
Infektionen, Granulome
• Abszess
• Amyloidose
• Histoplasmose, Coccidiomykose, Tuberkulose
• Sarkoidose
• CMV Infektion
Zysten, Pseudozysten
Kongenitale adrenale Hyperplasie
Hämatome

Klinik

Die Mehrzahl aller Inzidentalome der Nebenniere sind benigne, hormonaktive Tumore mit einem Durchmesser kleiner 5 cm und sind damit nicht therapiebedürftig⁴. Entsprechend der Definition erwartet man bei diesen Patienten keine richtungweisenden Symptome. Zunehmend häufiger werden oligo- oder asymptomatische, hormonaktive Inzidentalome beschrieben. Die häufigsten hormonaktiven Inzidentalome sind cortisol-produzierende Nebennierenrindenadenome (5 bis 20 %), oligo- bzw. asymptomatische Phäochromocytome (1,5 bis 13 %) und selten auch normokaliämische CONN-Syndrome (0 bis 7 %)³.

Diese hormonaktiven subklinischen Befunde mit den damit verbundenen potenziellen Risiken von Folgeerkrankungen sollten einer definitiven chirurgischen Therapie zugeführt werden, wenngleich hormonassoziierte Langzeitfolgen bislang unvollständig geklärt sind.

Diagnostik

Jeder zufällig entdeckte Nebennierentumor sollte einer konsequenten Hormondiagnostik unterzogen werden. Diese laborchemischen Untersuchungen beinhalten das Cortisol, das Kalium, die Bestimmung des Aldosteron-Renin Quotienten, die Metanephrine im Plasma (Abnahme in speziellen Lithium-Heparin Monovetten) sowie die Katecholamine im 24-Stunden-Urin. Bei negativen Befunden liegt das Risiko eines nicht erkannten, dennoch hormonaktiven Tumors unter 1 %.

Es besteht eine Abhängigkeit zwischen Tumorgröße und Häufigkeit einer nachweisbaren Hormonproduktion. Unter 1 cm Durchmesser handelt es sich selten um hormonproduzierende Tumore, bei über 6 cm großen Tumoren wird in über 50 % der Fälle eine Hormonproduktion nachgewiesen^{1,4,14-16}.

Inzidentalome werden ursächlich auch mit dem metabolischen Syndrom in Verbindung gebracht. In einer Untersuchung von Terzolo an 41 Patienten mit gesichertem Inzidentalom wurden Daten einer vergleichbaren Gruppe gemessen am BMI (Body Mass Index), Geschlecht und Alter von 41 Patienten mit einer multinodösen Struma gegenübergestellt. Nach den Werten des Glukosetoleranz-Tests und den endokrinen Parametern lag bei 36 % der Patienten (n=15) eine Glukoseintoleranz vor, weitere 5 % erfüllten die WHO-Kriterien für Diabetes (n=5). 29 der 41 Patienten (71 %) hatten einen hormoninaktiven Tumor, 12 Patienten (29,2%) ein subklinisches Cushing-Syndrom. Die Fettwerte waren in beiden Gruppen vergleichbar; hingegen wurden signifikant häufiger erhöhte diastolische und/oder systolische Blutdruckwerte bei den Patienten mit einem Inzidentalom ermittelt. In einer multivariaten Analyse fand sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem 2 Stunden Glukosewert, dem BMI und dem Mitternachts-Cortisol-Spiegel. Die Autoren schlussfolgerten, dass bei Patienten mit einem Inzidentalom die Glukoseintoleranz durch eine erhöhte

Insulin-Resistenz bedingt ist, die bei Vorliegen eines subklinischen Cushing-Syndroms durch das erhöhte Cortisol unterhalten wird¹⁷.

Das prä- oder subklinische Cushing-Syndrom ist die häufigste Variante eines hormonaktiven Inzidentaloms und ist ca. 5 mal häufiger im Vergleich zum klinisch manifesten Cushing-Syndrom. Reincke gibt eine Häufigkeit von subklinischen Cushing-Syndromen bei gesichertem Inzidentalom von 5 bis 20 % an, bei Herrera wurden 1,1 % (2 von 172 Patienten) beobachtet^{16,18}; Emral fand in 5,7 % (4 von 70 Patienten) subklinische Cushing-Syndrome¹⁹, bei Mantero wurde in einer multizentrischen Umfrage bei 9,2 % (101 von 1096 Patienten) ein subklinisches Cushing-Syndrom diagnostiziert^{20,21}.

Für die Diagnose eines präklinischen Cushing-Syndroms eignet sich ein Dexamethason Kurztest, in unsicheren Fällen kann eine bessere Demaskierung mit Hilfe eines Hochdosis-Tests gelingen. Die Dosierung des Dexamethason Kurztestes wird kontrovers diskutiert, sie wird mit 1 bis 3 mg angegeben. Die Quantifizierung des Cortisol-Exzesses kann mit Hilfe der Cortisol-Konzentration im 24-Stunden-Urin und einem CRH-Test erfolgen; die Ergebnisse erlauben die Notwendigkeit einer postoperativen Substitution abzuschätzen^{1,19,22-24}. McLeod et al. haben auf die Gefahr einer postoperativen Nebenniereninsuffizienz bei subklinischem Cushing-Syndrom hingewiesen²⁵.

Mit der Bestimmung der Metanephrine und gegebenenfalls der Katecholamine im 24-Stunden-Urin kann ein asymptomatisches Phäochromocytom erkannt werden. Allerdings muss bei Patienten mit einem Inzidentalom definitionsgemäß ohne manifeste Hypertension mit falsch negativen Befunden gerechnet werden. In zweifelhaften Fällen kann durch eine Wiederholung der Katecholamin-Bestimmung im 24-Stunden-Urin die Sensitivität und die Spezifität verbessert werden. Die Bestimmung der

Plasma Konzentrationen von Metanephrinen und die der fraktionierten Metanephrine im 24-Stunden Urin ermöglichen fast immer die Diagnosesicherung. Während die Sensitivität der Bestimmungen im Plasma und im Urin vergleichbar sind, hat die Bestimmung der freien Metanephrine im Plasma eine bessere Spezifität^{26,27}. Die Interpretation der Testergebnisse der fraktionierten Metanephrine sollte stets vor dem klinischen Hintergrund erfolgen. Positive Befunde bei einer Hochrisikokonstellation (genetischer Hintergrund, bildmorphologisch eindeutiger Tumorbefund) und negative Befunde bei einer Niedrigrisikokonstellation haben einen hohen prädiktiven Wert; demgegenüber müssen negative Ergebnisse bei einer Hochrisikokonstellation und positive bei Niedrigrisikokonstellation kritisch gewertet werden²⁷.

Eine arterielle Hypertonie und eine nicht-diuretikainduzierte Hypokaliämie müssen als dringend verdächtig für das Vorliegen eines CONN-Syndroms gewertet werden. Es hat sich gezeigt, dass nicht selten eine langjährige Hypertonie und eine Normokaliämie auch mit dem Vorliegen eines CONN-Syndroms vergesellschaftet sein kann. Neuere Untersuchungen legen die Vermutung nahe, dass die Prävalenz eines Hyperaldosteronismus (CONN-Syndrom) bei Patienten mit einem Hypertonus nicht wie bisher angenommen bei 1 %, sondern eher bei 5 bis 10 % liegt²⁸. Es wurde empfohlen, bei Patienten unter 70 Jahren mit mehr als 2 antihypertensiven Medikamenten und normalen Kaliumwerten ein entsprechendes Screening vorzunehmen.

Computertomographie

Inzidentalome werden in 0,6 bis 4 % aller CT-Untersuchungen gefunden^{18,29}. Dies entspricht weitgehend der Frequenz von 1 bis 2 %, mit der bei Autopsie-Untersuchungen Tumore der Nebenniere diagnostiziert wurden^{5,11}.

Die Beurteilung der Tumorgroße durch das CT ist für die Entscheidung des weiteren Vorgehens von wesentlicher Bedeutung. Einige Autoren

haben auf die begrenzte Zuverlässigkeit einer Größenbestimmung mittels CT hingewiesen, vor allem in dem kritischen Bereich von 3 bis 6 cm im Durchmesser. Nur ein konsequentes Feinschnitt-CT über die gesamte Tumorausdehnung erlaubt eine therapierelevante Beurteilung³⁰. Eine wesentliche Frage an die bildmorphologischen Befunde ist die Dignität eines Nebennierentumors²⁹. Malignomverdächtig sind inhomogene, unregelmäßig abgegrenzte Tumore. Zysten und Myelolipome imponieren durch typische bildmorphologische Befunde und können meist zuverlässig von anderen Tumoren abgegrenzt werden. Sie bedürfen einer operativen Therapie nur bei größeren, dann meist symptomatischen Befunden; beim Myelolipom ist die Operationsindikation auch durch ein tumortypisches erhöhtes spontanes Blutungsrisiko begründet. Ein homogener Tumor mit < 10HU ist eher als benigner Tumor zu werten⁷.

Punktion

Die Punktion eines Inzidentaloms der Nebenniere ist nur in Ausnahmesituationen indiziert. Einerseits ist eine eindeutige Abgrenzung zwischen Karzinom und Adenom an einem Punktat nicht möglich, andererseits muss vor jeder Punktion zur Vermeidung lebensbedrohlicher Komplikationen ein Phäochromocytom ausgeschlossen werden.

Saeger et al. haben sich kürzlich der Bedeutung und des prognostischen

Aussagewertes einer Nebennierenpunktion im Rahmen einer prospektiven, multizentrischen Studie an 220 Biopsien gewidmet. An exstirpierten Tumoren wurde eine Biopsie entnommen und einer histologischen und immunhistochemischen Aufarbeitung unterzogen. In Unkenntnis der klinischen Daten wurden die Biopsien von einem Pathologen befundet. Phäochromocytome und Adenome wurden in über 90 % der Fälle korrekt befundet. Von 39 malignen Tumoren wurden 4 falsch klassifiziert, 2 als benigne und 2 als möglich maligne. Die Sensitivität und die Spezifität lagen bei 94,6 % und 95,3 %. Die Autoren kommen aufgrund dieser Daten zu dem Schluss, dass eine Biopsie durchaus eine zuverlässige Diagnose erlaubt, allerdings bleibt die Frage offen, ob die möglichen Vorteile einer Biopsie im Hinblick auf therapeutische Konsequenzen die Nachteile möglicher Komplikationen rechtfertigen³¹.

Therapie

In Tabelle 4 sind die Ergebnisse verschiedener Studien zusammen gestellt.

Entsprechend den Vorgaben der „NIH state-of-the-science statement“ wurde die Grenze der Tumorgroße, ab welcher eine Exstirpation erfolgen soll, bei 4 bis 6 cm festgelegt. Unter 4 cm ist eine beobachtende Haltung gerechtfertigt. Wenn nach einer Beobachtungszeit von 4 Jahren keine Größenzunahme festgestellt wurde, sind keine weiteren Nachuntersu-

Tabelle 3 a: Präoperative Vorbehandlung beim Phäochromocytom

Phenoxybenzamin	5 – 20 mg/d Steigerung bis 150 – 200 mg/d innerhalb 1 – 2 Wochen Volumensubstitution Bei schwerer Orthostase ggfs. ZVD Kontrolle
------------------------	---

Tabelle 3 b: Substitutionsbehandlung nach Resektion eines cortisol-produzierenden Tumors (eigenes Protokoll)

Hydrocortison	Tag	Dosis
	OP	100 mg iv Bolus intra OP 200 mg iv bis 24 h post OP
	1. – 2.	300 mg iv/ 24 h iv
	3.	200 mg iv/ 24 h iv
	4.	100 mg po
	5.	50 mg po

chungen erforderlich. Zwischen 4 und 6 cm müssen individuelle Entscheidungen getroffen werden. Bei größeren Tumoren (> 6 cm) ist die Operation in jedem Fall indiziert. Dieses unterstreicht die Notwendigkeit einer interdisziplinären Entscheidungsfindung mit der Teilnahme von Endokrinologen, Radiologen und Chirurgen¹.

Die Planung der perioperativen Therapie muss sich analog zu den symptomatischen, hormonaktiven Tumoren an der präoperativen Hormondiagnostik orientieren.

Bei hormoninaktiven Tumoren muss perioperativ weder eine Vor- noch eine Nachbehandlung durchgeführt werden. Auf die mögliche Gefahr einer postoperativen Nebenniereninsuffizienz im Falle eines nicht erkannten subklinischen Cushing-Syndroms sei an dieser Stelle nochmals hingewiesen²³. Im Falle hormonaktiver Tumore muss bei Vorliegen eines Phäochromozytoms eine alpha-Blockade vor der Operation erfolgen, bei cortisol-produzierenden Tumoren muss postoperativ eine Substitutionsbehandlung entsprechend des Schemas in Tabelle 3 eingeleitet werden. Beim Phäochromozytom kann nach ausreichender präoperativer alpha-Blockade unmittelbar postoperativ der Einsatz von Katecholaminen temporär notwendig werden, nach einer adäquat bilanzierten Volumensubstitution selten länger als 12 Stunden.

Ziel einer ausreichenden präoperativen Vorbehandlung mit alpha-Blockern beim Phäochromozytom ist die Vermeidung von manipulationsbedingten, schwer kontrollierbaren Blutdruckspitzen. Die Untersuchungen von Grosse et al. haben gezeigt, dass mit einer ausreichenden alpha-Blockade (Phenoxybenzamin 140 mg/d vs 270 mg/d) die intraoperativen hämodynamischen Parameter stabiler bleiben³². Diese Ergebnisse konnten am eigenen Patientengut bestätigt werden. Häufig wird eine Vorbehandlung mit dem Argument einer symptomatischen Orthostase abgebrochen. Dieses ist in der Regel durch einen relativen Volumenmangel bedingt; daher sollte eine adäquate Vorbehandlung, gegebe-

Tabelle 4: Literaturübersicht: Publikationen zum Inzidentalom mit mindestens 50 Fällen

Autor	Jahr	Anzahl	Alter	Größe (cm)	PKS	Phäo	Conn	Ca	Met	HIA
Herrera ¹⁸	1991	342	62	2.5	2	5	0	4	1	330
McLeod ²⁵	1993	122		2-7	6	1.1			22	38
Linos ⁹	1996	57	48.5	5.8		4		2	2	23
Bastounis ⁵⁵	1997	86	61	4.1	3	2	0	1	2	53
Barzon ⁵¹	1999	202	55	3.6	20	9	6	23	7	137
Luton ⁵⁴	2000	88	53	< 6 69% > 6 15%	3	11	1	11	3	40.5
Mantero ^{*20}	2000	1004	56	3.0	92	42	10	32	12	853
Bulow ⁴	2003	85	64	3.0	-	15	-	10	-	-
Kasperlik-Zalouska ⁵⁶	2010	1790 351 bilat.	11 – 87	1 – 23	14	58	18	150	50	26

PKS: präklinisches Cushing Syndrom; Phäo: Phäochromocytom; Ca: Primäres Malignom; Met: Metastasen, HIA: hormoninaktiv

nenfalls auch mit Kontrolle des zentralvenösen Druckes und einer angepassten Volumensubstitution erfolgen. Eine ambulante Vorbehandlung erscheint aus diesen Gründen in einzelnen Fällen nicht sinnvoll.

Die Wahl des operativen Vorgehens bleibt Gegenstand kontroverser Diskussionen. Seit der ersten laparoskopischen Adrenalektomie 1992 durch Gagner hat sich dieses Vorgehen an den meisten Zentren durchgesetzt^{33,34}. Trupka et al. haben in einer prospektiven Untersuchung das offene dorsale Vorgehen mit der laparoskopischen Technik verglichen. Dabei wurde ein eindeutiger Vorteil der laparoskopischen Technik durch einen geringeren Blutverlust, einen geringeren Schmerzmittelbedarf und einer schnelleren Rekonvaleszenz nachgewiesen³⁵.

Die laparoskopische Adrenalektomie kann über verschiedene Zugangswege erfolgen. Die meisten Gruppen favorisieren einen transperitonealen Zugang in Seitenlage³⁴. Wenige Zentren bevorzugen einen dorsalen oder lumbalen retroperitoneoskopischen Zugang^{36,37}. Dieser Zugang benötigt im Vergleich zum transperitonealen laparoskopischen Verfahren besondere Erfahrung. Walz gibt für den dorsalen retroperitoneoskopischen Zugang eine intra- und postoperative

Komplikationsrate von 5 % bzw. 13 % an³⁶. Bonjer et al. verglichen in einer „case control study“ die offene konventionelle Adrenalektomie mit der laparoskopischen transperitonealen bzw. retroperitoneoskopischen Technik. Es zeigte sich ein klarer Vorteil der retroperitoneoskopischen Technik gemessen am Schmerzmittelbedarf und der Dauer des stationären Aufenthaltes³⁸.

Brunt et al. analysierten die englischsprachigen Literaturdaten zum Thema offene versus laparoskopische Adrenalektomie aus dem Zeitraum 1980 bis 2000; sämtliche Arbeiten mit mindestens 10 Fällen wurden berücksichtigt. Gegenstand der Analyse waren 50 Arbeiten mit 1.522 laparoskopisch operierten Patienten und 48 Arbeiten mit 2.273 konventionell operierten Patienten. Die Gesamtkomplikationsrate nach laparoskopischer Adrenalektomie war mit 25,2 % signifikant höher im Vergleich zu 10,9 % nach offener Adrenalektomie. Bemerkenswert war eine signifikant höhere Blutungsrate nach laparoskopischer Adrenalektomie (4,7 % vs. 3,7 %). Bei der offenen Adrenalektomie wurden signifikant häufiger Verletzungen von Nachbarorganen vor allem der Milz beschrieben (2,4 % vs. 0,7 %). Infektiöse, kardiale und pulmonale Kom-

plikationen traten signifikant häufiger nach offener Adrenalectomie auf. Die Letalitätsraten waren bei beiden Verfahren vergleichbar (0,3 % vs. 0,9 %) ³⁹.

Tumore mit einem Durchmesser bis 5 cm können in den meisten Fällen minimal-invasiv extirpiert werden. Bei Befunden zwischen 5 und 10 cm gibt es in der Literatur unterschiedliche Ansichten. Die meisten Arbeiten kommen zu der Schlussfolgerung, dass bis zu einer Größe von 5 cm ein laparoskopisches Vorgehen sinnvoll ist, bei größeren Tumoren aufgrund der erhöhten Inzidenz von Malignomen wird meist ein offenes Vorgehen favorisiert ⁴⁰⁻⁴⁹.

Desai et al. haben über ihre ersten Erfahrungen zur Roboter assistierten Adrenalectomie berichtet; hier wird man die Entwicklung und allgemeine Anwendung der Roboter-Technik in der Chirurgie abwarten müssen ⁴⁹.

Nach den Kriterien von „Evidence Based Medicine“ (EBM) kann die laparoskopische Adrenalectomie als etabliertes chirurgisches Vorgehen betrachtet werden (EBM Level III) ⁵⁴. Es sollte jedoch nicht zu einer Ausweitung der Indikation aufgrund von guten Erfahrungen mit der laparoskopischen Technik kommen ¹⁸.

In der eigenen Klinik wurde vor wenigen Monaten die erste transabdominelle „Single Port“ Adrenalectomie durchgeführt (Abb.1). Das Verfahren wird in einzelnen Zentren seit zwei Jahren überwiegend retroperitoneoskopisch angewandt, zum transabdominellen Vorgehen existieren bislang wenige Kasuistiken; die Vor- und Nachteile der einzelnen Vorgehensweisen werden in Zukunft zu prüfen sein.

Prognose

Wenige Arbeiten haben sich mit dem Spontanverlauf und der Prognose von Inzidentalomen beschäftigt. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind auf der Basis unterschiedlicher Verlaufsbeurteilungen und Therapie-strategien mit einer daraus resultierenden eingeschränkten Aussagekraft entstanden.

Barzon et al. haben im Rahmen einer retrospektiven Untersuchung den Verlauf von 246 konsekutiven Patienten mit einem Inzidentalom der Nebenniere über einen Zeitraum von 15 Jahren untersucht. 91 Patienten wurden primär operiert (60 unilateral and 15 bilateral; medianer Durchmesser 2,5 cm; range 1,0 – 5,6), eine Gruppe von 75 Patienten wurden über einen Zeitraum von mindestens zwei Jahren endokrinologisch und bildmorphologisch (median 4 Jahre; range, 2-10) nachuntersucht. Das kumulative Risiko einer Größenzunahme des Inzidentaloms und einer endokrinen Aktivität lag bei 8 % und 4 % nach 1 Jahr, bei 18 % und 9,5 % nach 5 Jahren, und 22,8 % und 9,5 % nach 10 Jahren. Neun Risikofaktoren wurden empirisch gewählt und ausgewertet: Geschlecht, Alter, Adipositas, Bluthochdruck, Diabetes, pathologische Hormonwerte, Tumorgröße, Tumorlokalisation und szintigraphische Befunde. Drei dieser Faktoren erreichten statistische Signifikanz: eine Tumorgröße von 3 cm oder mehr zum Zeitpunkt der Diagnose und ein positiver szintigraphischer Befund hatten einen prognostischen Wert hinsichtlich Auftreten einer Hormonproduktion, pathologische Hormonwerte zum Zeitpunkt der Diagnose hatten einen prädiktiven Wert für eine Größenzunahme ⁵¹.

Proye et al. untersuchten 579 Patienten, die zwischen 1970 und 1996 mit einem Nebennierentumor oder Hyperplasie vorgestellt wurden. 110 wurden ohne Operation beobachtet, 469 wurden operiert. Histologisch wurden bei den operierten Patienten 145 Phäochromocytome, 72 Cushing-Syndrome, 98 Aldosteronome, 21 virilisierende Tumore, 3 feminisierende Tumore, 98 hormoninaktive Tumore, 17 Metastasen, 7 Zysten und 15 Andere gefunden. Von den 98 hormoninaktiven Tumoren waren 79 Inzidentalome. Histologisch fanden sich bei den 103 operierten Inzidentalomen 55 Adenome, 12 benigne Phäochromocytome, 3 maligne oder suspekta Phäochromocytome, 8 zystische Lymphangiome, 4 Metastasen, 4 Angiome, 3 Ganglioneurome, 4 Myelolipome, 1 Hyperplasie, 2 Hämatomme, 2 Zysten und 5 adrenocorticale Karzinome. Kein Patient ist an den Folgen eines nicht erkannten Karzinoms verstorben. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass bei nachgewiesenem Inzidentalom primär ein Phäochromocytom ausgeschlossen werden muss, ein adrenocorticales Karzinom ist äußerst selten und wurde in 2 % der Fälle beobachtet. In der Schlussfolgerung wird eine eher zurückhaltende Indikationsstellung zur Operation empfohlen ⁵³.

Siren und Mitarbeiter haben den Verlauf von 30 Inzidentalomen bei 27 Patienten über einen medianen Nachbeobachtungszeitraum von sieben Jahren untersucht. In der Arbeit kommen die Autoren zu dem Schluss, dass bei kleinen hormoninaktiven Tumoren ein konservatives Vorgehen gerechtfertigt ist, es kommt nur zu einer sehr langsamen Größenzunahme, in keinem Fall wurde ein Malignom nachgewiesen ⁵².

Verlaufsuntersuchungen bei Patienten mit einem hormoninaktiven Inzidentalom haben gezeigt, dass 5 bis 25 % der Tumore im Verlauf eine Größenzunahme von mindestens 1 cm aufweisen werden. Der Grenzwert einer klinisch relevanten Größenzunahme ist nicht bekannt. Das Risiko einer malignen Entartung liegt bei 1 pro 1000. Man geht davon aus, dass ca. 20 % der hormoninaktiven



Abbildung 1: Transabdominelle „single Port“ Adrenalectomie bei einem hormoninaktiven Inzidentalom der linken Nebenniere

Tumore im weiteren Verlauf eine Hormonproduktion entwickeln werden, das Risiko ist größer bei Tumoren über 3 cm⁷.

Luton et al. haben in einer multiplen logistischen Regression aus den Daten von 88 Patienten das Alter, eine Tumorgöße über 6 cm und ein bilateraler Befund als Risikofaktoren für einen malignen Tumor ermittelt⁵⁴.

Zusammenfassung

Durch die breite Anwendung kontinuierlich verbesserter hoch auflösender bildgebender Verfahren werden zunehmend häufiger asymptomatische Raumforderungen unter anderem in der Nebenniere diagnostiziert. Diese Befunde stellen den behandelnden Arzt und den betroffenen Patienten vor unerwartete Befunde, die eine Abwägung zwischen einem beobachtenden und einem operativen Vorgehen erfordert. Die Schwierigkeiten liegen in den begrenzten Erfahrungswerten hinsichtlich Inzidenz, Prävalenz und natürlichem Verlauf.

Jedes Inzidentalom der Nebenniere sollte einer Hormondiagnostik unterzogen werden. Bei eindeutig hormonaktiven Tumoren ist prinzipiell eine

Operationsindikation zu stellen. Die Datenlage bezogen auf den Langzeitverlauf bei subklinischen adrenocorticalen Adenomen ist bislang unklar.

Entscheidend für die Frage ob eine operative Intervention indiziert ist, ist die Tumorgöße. Tumore unter 4 cm Durchmesser können beobachtet werden, hingegen sollten alle Tumore über 6 cm exstirpiert werden. Bei Tumoren zwischen 4 und 6 cm Durchmesser kann eine individuelle Entscheidung unter Berücksichtigung der anderen klinischen und/oder laborchemischen Befunde getroffen werden.

Es muss festgehalten werden, dass aufgrund der Komplexität der Fragestellungen die Entscheidungsfindung nur interdisziplinär zwischen Endokrinologen, Radiologen und Chirurgen erfolgen sollte.

Die Frage des operativen Vorgehens sollte zugunsten eines laparoskopischen Verfahrens bei Tumoren bis 6 cm entschieden werden, bei Tumoren über 6 cm besteht weitgehend Konsens, diese durch eine Laparotomie zu entfernen. Hier wird die

Erfahrung zeigen, in welchem Ausmaß die Indikation zur Operation ausgeweitet werden kann oder sollte. Allerdings sollte allein die Möglichkeit eines potenziell unkomplizierten laparoskopischen Vorgehens bei Tumoren kleiner 4 cm nicht als Argument für die Indikationsstellung gelten.

Es ist davon auszugehen, dass die weitere Entwicklung und Anwendung hochauflösender bildgebender Verfahren zu einer Zunahme der Inzidenz von Inzidentalomen der Nebenniere führen wird. Die Fragen zu natürlichem Verlauf und Indikationsstellung müssen weiter kritisch beleuchtet werden⁷. In Zukunft müssen kontrollierte Untersuchungen den natürlichen Verlauf von Inzidentalomen klären, insbesondere bei subklinischen Befunden.

Literatur beim Verfasser

Anschrift des Verfassers:
 Prof. Dr. med. habil. Peter Lamesch
 Klinikum St. Georg gGmbH
 Klinik für Allgemein- und Visceralchirurgie
 Abteilung Endokrine Chirurgie
 Delitzscher Straße 141
 04129 Leipzig
 E-Mail: Peter.Lamesch@sanktgeorg.de