

# ÄRZTEBLATT

8/2020

MECKLENBURG-VORPOMMERN



Hansesail 2019

Foto: Dr. W. Schimanke



Diagnostik und Therapie von Tumoren der Nebenniere  
eHBA – Instrument für die digitale Gesundheitsversorgung  
In memoriam Fritz-Dietlof von der Schulenburg

# Aktuelle Diagnostik und minimalinvasive Therapie von Tumoren der Nebennieren – Bericht aus einem Zentrum

Philipp M<sup>1</sup>, Reichenbach K<sup>1</sup>, Plath R<sup>1</sup>, Schwarzenböck S<sup>2</sup>, Krause BJ<sup>2</sup>, Schafmayer C<sup>1</sup>, Willenberg HS<sup>3</sup>

## Einführung

Raumforderungen der Nebenniere sind ein häufiges Phänomen. Es besteht eine Prävalenz von 3 % im Erwachsenenalter und bis zu 10 % bei 80-Jährigen (Mansmann *et al.* 2004). Insbesondere mit der allgemeinen Zunahme der durchgeführten Schnittbildgebungen ergibt sich immer häufiger die bildgebende Diagnose eines Inzidentaloms. Hieraus resultieren dann erst anamnestische und diagnostische Bemühungen bezüglich Symptomatik, Hormonaktivität, Dignität und auch die Frage nach einer spezifischen Therapie.

Das Inzidentalom stellt an sich keine zufriedenstellende Diagnose dar und muss als Nebennierentumor näher charakterisiert werden. Hierzu zählen hormonell aktive Adenome (Conn-Syndrom, adrenales Cushing-Syndrom), das Phäochromozytom, das Nebennierenkarzinom sowie Metastasen.

In der aktuellen Leitlinie wird bei allen Inzidentalomen die Vorstellung in einem interdisziplinären Board empfohlen. An der Universitätsklinik Rostock werden im Rahmen einer fachübergreifenden endokrinen Konferenz, bestehend aus Endokrinologen, Nuklearmedizinern und endokrinen Chirurgen, Patienten mit komplexen Erkrankungen der Schilddrüse, Nebenschilddrüse, des Pankreas und der Nebennieren besprochen. Auf dieser Basis und aus dieser Erfahrung heraus möchten wir die Ergebnisse zur Nebennierenchirurgie aus unserem Zentrum vorstellen.

Die chirurgische Therapie im Bereich der Nebenniere kann trotz der komplexen anatomischen Lage durch minimalinvasive Techniken ausgesprochen elegant durchgeführt werden. Insbesondere gestaltet sich aufgrund der wenig belastenden und mit wenigen Komplikationen behafteten Operation die Rekonvaleszenz so günstig, dass eine Ausweitung von Indikationen (Tumorgroße, Metastasenchirurgie) bereits stattgefunden hat.

## Diagnostik von Nebennierentumoren

Für die Charakterisierung von Nebennierentumoren ist die Trias aus Schnittbildgebung, hormoneller Analytik und Anamnese/Klinik zu kombinieren. Jede dieser Modalitäten hat ihre Stärken und Schwächen und ist allein nicht ausreichend. Schnittbildgebung: Das CT bietet eine bessere Ortsauflösung als andere Verfahren und dient der Suche nach kleinen Adenomen bzw. bilateralen hyperplastischen Veränderungen wie beim Conn-Syndrom. Sowohl CT und MRT eignen sich, den Fettgehalt von Nebennierenrindenadenomen und damit die Wahrscheinlichkeit für die Gutartigkeit von Läsionen zu demonstrieren. Kontrastmittelauswaschverhalten, Konfiguration sowie morphologische Besonderheiten können diagnostisch relevant sein. Die Verfahren können durch besondere MRT-Sequenzen bzw. Radionukliduntersuchungen derart ergänzt werden, dass ein Phäochromozytom bzw. ein Malignom „herausgearbeitet“ werden kann.

Nebennierentumore sollten nicht punktiert werden, weil aufgrund der Gewebebeschaffenheit zum einen die histologischen Untersuchungen oft nicht weiterhelfen und andererseits Nebennierenkarzinome zur Metastasenausbreitung neigen. Außerdem reicht die spezielle Bildgebung und Labordiagnostik in den allermeisten Fällen aus, um zu einer korrekten Verdachtsdiagnose zu kommen.

Labordiagnostik: Für die Artdiagnostik von Nebennierentumoren ist die Zusammenarbeit mit einem guten Labor und die Kenntnis interferierender Medikamente (Tab. 1) wichtig und entscheidet oft über die korrekte Operationsindikation.

1. Zum Nachweis eines Katecholaminexzesses eignet sich die Bestimmung von Metanephrin, Normetanephrin und 3-Methoxytyramin im Plasma, sofern eine massenspektrometrische Methode benutzt wird. Die Ergebnisse von Immunoassays müssen korrigiert werden (was aber kaum jemand beachtet) und Urinuntersuchungen sind oft nicht sensitiv genug. Sind die Konzentrationen der Katecholaminmetabolite mehr als das Vierfache der oberen Normgrenze erhöht, liegt erst dann eine ausreichend hohe Spezifität vor, ein Phäochromozytom/Paragangliom anzunehmen. Für die Ausschlussdiagnostik sind sensitive Assays

<sup>1</sup> Abteilung für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Transplantationschirurgie, Chirurgische Klinik und Poliklinik, Universitätsmedizin Rostock

<sup>2</sup> Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, Universitätsmedizin Rostock

<sup>3</sup> Sektion Endokrinologie und Stoffwechselkrankheiten, Medizinische Klinik II des Zentrums für Innere Medizin, Universitätsmedizin Rostock

Tab. 1 Medikamente und Situationen, die mit der hormonellen Analyse interferieren (nach Willenberg et al. 2018)

Glukokortikoidexzess	Mineralokortikoidexzess	Katecholaminexzess
exogene Glukokortikoide CYP3A4-Interferenzen Östrogene Mitotane Inflammation, Infektion Fenofibrat, Carbamazepin Stress, Anorexie	Aliskiren Betablocker, Clonidin, NSAR ACE-Hemmer, AT1-Blocker Spironolacton, Eplerenon Amilorid, Triamteren Herzinsuffizienz Leberzirrhose	trizyklische Antidepressiva MAO-Inhibitoren DOPA-Derivate Alphablocker Betablocker Koffein, Nikotin, Alkohol Schmerz, Beatmung

notwendig, manchmal auch in Kombination mit einem Clonidin-Hemmtest.

2. Ein Glukokortikoidexzess liegt sicher vor, wenn das morgendliche ACTH in der gekühlten EDTA-Probe niedriger als 5 pg/ml ist, das DHEAS an der unteren Normgrenze liegt und sich das Cortisol nach Einnahme von 1 mg Dexamethason am Vorabend nicht unter 50 nmol/l (1,8 µg/dL) supprimieren lässt. Absichern lässt sich dies, wenn die Cortisoldiurese außerdem >280 nmol/d (>100 µg/d) beträgt – je höher, desto spezifischer und sicherer.

3. Beim primären Aldosteronismus (Conn-Syndrom) findet sich ein erhöhter Aldosteron-Renin-Quotient (ARQ >125 pmol/l : ng/l bzw. 55 ng/l : ng/l) bzw. ein erhöhter Quotient aus Aldosteron und Renin, der nochmal durch Kalium geteilt wird (ARK >14 l/mmol). Ausschließen lässt sich ein Conn-Syndrom, wenn der ARQ <67 pmol/l : ng/l bzw. 23 ng/l : ng/l oder der ARK <7,0 l/mmol betragen. Dazwischen liegt ein breiter Graubereich, bei dem ein Kochsalzbelastungstest durchgeführt werden sollte. Wir kombinieren den Kochsalzbelastungstest (2l 0,9 % NaCl über 4 Std.) mit dem 1 mg-Dexamethason-Hemmtest vom Vorabend und nutzen als Grenzwert für das Aldosteron <67 pmol/l (24 ng/l; massenspektrometrisch bestimmt) bzw. führen einen Fludrocortison-Suppressionstest durch. Das Renin muss niedrig sein.

Eine Besonderheit beim Conn-Syndrom ist, dass die Seite des Aldosteronexzesses mittels Katheteruntersuchung herausgearbeitet werden muss, bevor man operiert, weil – ähnlich wie bei der Schilddrüse – der Nachweis eines Tumors nicht mit dem Nachweis einer Autonomie gleichgesetzt werden kann. Katheteruntersuchungen eignen sich zudem für die anderen Entitäten, wenn es um die Differenzierung bilateraler Nebennierentumore geht.

4. Für andere Nebennierenrindenzellenläsionen sind weiterführende Analysen sinnvoll, bspw. die Bestimmung von Vorläufersteroiden wie 11-Desoxycortisol, 21-Desoxycortisol oder 17-Hydroxyprogesteron, von gonadalen Steroiden bzw. des Harnsteroidmetaboloms und können typische Muster für einen benignen bzw. malignen Nebennierenrindentumor, für eine angeborene bzw. erworbene Steroidbiosyn-

thesestörung, für einen Lakritzabusus bzw. Tumormarker erkennen lassen. Diese speziellen endokrinen Hormonbestimmungen können auch mit Funktionstests kombiniert werden, um die Artdiagnostik aus der Bildgebung zu ergänzen.

Anamnese und Klinik beantworten kritisch die Frage, ob sich die Ergebnisse der hormonellen Konzentrationsmessungen auch in eine Hormonwirkung übersetzen und ob eine operative Intervention tatsächlich hilft, Lebensqualität bzw. Lebensquantität positiv zu beeinflussen. Somit zielt die Anamnese/Klinik darauf ab, Art und Ausmaß eines etwaigen Hormonexzesses zu evaluieren, nach Komplikationen zu fahnden und das Ergebnis in den klinischen Kontext eines kardiovaskulären Risikos einzubetten. Manchmal ist es sinnvoll, weitere Diagnostik zu ergänzen – insbesondere, wenn es sich um den Verdacht eines Cushing-Syndroms handelt. Blutdruck, Hautveränderungen, Elektrolythaushalt, Glukose- und Knochenstoffwechsel, hereditäre Erkrankungen (besonders beim Phäochromozytom) sind dabei wichtige Stichpunkte und beeinflussen auch das postoperative Management. Abgeklärt werden sollten außerdem immer rezidivierende Blutdruckkrisen, eine Hypokaliämie, wenn gleichzeitig ein Hochdruck vorliegt, und symptomatische hypotensive Phasen, wenn ansonsten ein Hochdruck bekannt ist.

### Chirurgische Therapie

Die Chirurgie stellt einen wichtigen Pfeiler in der Therapie von Nebennierenläsionen dar. Die Indikation zur Adrenalectomie einer Nebennierenraumforderung besteht bei unilateraler Hormonaktivität und bei Verdacht auf Malignität (Unger et al. 2019). Dies findet sich auch in der S2k-Leitlinie „Operative Therapie von Nebennierentumoren“ (2017) wieder. Das Risiko für ein Nebennierenkarzinom (ACC) beträgt bei einer Größe von <4cm 2 %, bei einer Größe von >6cm bereits 25 %.

In der Nebennierenchirurgie zeigt sich in den letzten 15 Jahren eine Trendwende zum minimalinvasiven Vorgehen. In den meisten chirurgischen Zentren, die Erfahrung auf diesem

Gebiet aufweisen, wird die Resektion von Nebennierentumoren in retroperitoneoskopischer oder laparoskopischer Technik durchgeführt.

Die erste laparoskopische Adrenalektomie wurde 1992 beschrieben (Gagner *et al.* 1992). In zahlreichen Studien konnte eine deutliche Überlegenheit gegenüber der offenen Operation gezeigt werden. Geringerer intraoperativer Blutverlust, kürzere Krankenhausverweildauer, reduzierte postoperative Schmerzen und Reduktion der Morbidität (Kwan *et al.* 2007, Thompson *et al.* 1997, Eichhorn-Wharry *et al.* 2012) konnten für die laparoskopische Adrenalektomie nachgewiesen werden.

Die Nebennierenchirurgie wurde mit der Einführung des retroperitoneoskopischen Zugangs weiter revolutioniert (Walz *et al.* 1995). Die Retroperitoneoskopie unterliegt speziellen technischen Voraussetzungen und erfordert einen erfahrenen Operateur. Jedoch können die allgemeinen Vorteile der minimalinvasiven Chirurgie im Vergleich zum transperitonealen Zugang weiter optimiert werden. Dies gilt insbesondere für die Minimierung des OP-Traumas sowie die Möglichkeit eines intuitiven Zugangs beim bereits abdominal voroperierten Patienten mit einer konsekutiv deutlich reduzierten Krankenhausverweildauer (Billmann *et al.* 2017, Constantini *et al.* 2012).

In der eigenen Erfahrung sehen wir zusätzlich einen deutlichen Vorteil für die Option der bilateralen Adrenalektomie sowie die bessere Möglichkeit des Erhalts von Nebennierengewebe (partielle/subtotale Adrenalektomie).

## Risiken und Komplikationen

In großen retrospektiven Vergleichsstudien konnte der Vorteil der minimalinvasiven Adrenalektomie bewiesen werden.

Mit der Senkung des Risikos für schwerwiegende Komplikationen um das 4,6-fache und einem 4,9-fach niedrigeren Risiko postoperativ zu versterben, hat die Laparoskopie gegenüber der offenen Adrenalektomie neue Maßstäbe gesetzt. Dennoch bleibt die Nebennierenchirurgie auch im Zeitalter der minimalinvasiven Chirurgie nicht ohne Risiken. Die häufigsten unerwünschten Zwischenfälle ergeben sich mit bis zu 5,4 % aus der intraoperativen Verletzung von Blutgefäßen. Die anatomische Nähe zu großen Gefäßen wie Aorta und V. cava sowie V. renalis macht dies plausibel. Auch Verletzungen benachbarter Organe wie Darm (bis 1,3 %), Leber, Pankreas (bis 2,3 %) oder Milz (bis 1,7 %) sind möglich – sie kommen aber fast ausschließlich beim laparoskopischen transabdominellen Zugang vor. Die Retroperitoneoskopie scheint hier gegenüber der transabdominellen Laparoskopie aufgrund der übersichtlichen anatomischen Herangehensweise und dem höheren Gasdruck einen Vorteil zu bieten. Außerdem liegt das Präparationsfeld der Retroperitoneoskopie von dorsal in Bauchlage außerhalb relevanter Organe. Die Operationszeit ist im Mittel signifikant geringer als bei der Laparoskopie oder offenen Chirurgie. Allerdings wurden beim retroperitoneoskopischen Zugang in bis zu 8,5 % Hypästhesien oder Bauchwandrelaxationen gesehen (Alesina *et al.* 2015). In der eigenen Erfahrung handelt es sich um passagere Hypästhesien aufgrund der komplexen Lagerung.

In weiteren Untersuchungen, aus einem in der retroperitoneoskopischen Nebennierenchirurgie sehr erfahrenen Zentrum, wurde eine Konversionsrate von 1,7 % berichtet (Walz *et al.* 2012). Narbenhernien sowie Schwankungen der Hämodynamik durch den Aufbau eines Kapnoperitoneums sind weitere Nachteile des laparoskopischen Vorgehens.

**Eigene Ergebnisse**

In den letzten 5 Jahren wurden in der Sektion Endokrinologie und Stoffwechselkrankheiten der Medizinischen Klinik II der Universitätsmedizin Rostock 279 Patienten mit Erkrankungen der Nebenniere behandelt, davon 132 mit Nebennierentumoren (47 %). Von diesen hatten 22 % ein Conn-Syndrom, wobei 44 % eine unilaterale Erkrankung aufwiesen. Anteilig gab es 10 % Nebennierenrindenadenome ohne Hormonexzess, 6 % Phäochromozytome/Paragangliome, 5 % Cortisol-produzierende Adenome, 4 % Nebennierenrindenzinome und 12 % Nebennierenläsionen anderer Genese (Myelolipome, mikronoduläre Veränderungen, Metastasen, Tumore ohne Histologie). Unter allen Patienten fanden sich zudem 76 mit primärer Nebennierenrindeninsuffizienz (27 %), wobei 75 % autoimmuner Genese waren, 17 % ein adrenogenitales Syndrom hatten und wenige eine bilaterale Adrenalectomie erfuhren (Metastasen bzw. ektope ACTH-Syndrome) bzw. eine syndromatische Hypoplasie bzw. Adrenoleukodystrophie aufwiesen.

In unserer Chirurgischen Universitätsklinik haben wir die Ergebnisse seit 2007 ausgewertet. Insgesamt betrachten wir

hierbei 128 Adrenalectomien, wovon 63 Patienten dorsal retroperitoneoskopisch operiert wurden (Abb. 1).

Die Verteilung der Entitäten der Nebennierenraumforderungen ist in Abbildung 2 dargestellt. Hierbei werden die jeweiligen hormonproduzierenden Tumoren unterschieden. Beim Phäochromozytom werden im Besonderen 4 Patienten mit dem Grundleiden einer Multiplen endokrinen Neoplasie Typ 2 (MEN 2a/b) bzw. Neurofibromatose vom Typ 1 beachtet. Weiterhin hervorgehoben wurden 5 Patienten, welche unter dem Sammelbegriff des hormoninaktiven Nebennierenrindenadenoms operiert wurden und sich später histologisch ein Nebennierenrindenzinom herausstellte.

Eine eigene Gruppe bilden die Adrenalectomien im Rahmen der onkologischen Resektion von Metastasen in der Nebenniere. Dies erfolgte stets im interdisziplinären Konsens des hiesigen Tumorboards. Eine Besonderheit stellte eine bilaterale Adrenalectomie als Salvage-Therapie bei Exzess eines extraadrenalen ACTH-Syndroms dar. Zuletzt ergeben sich 30 Adrenalectomien im Rahmen anderer Operationen, die nicht primär aufgrund einer endokrinen Raumforderung indiziert waren und im Rahmen einer Multi-Viszeralresektion vorgenommen wurden.

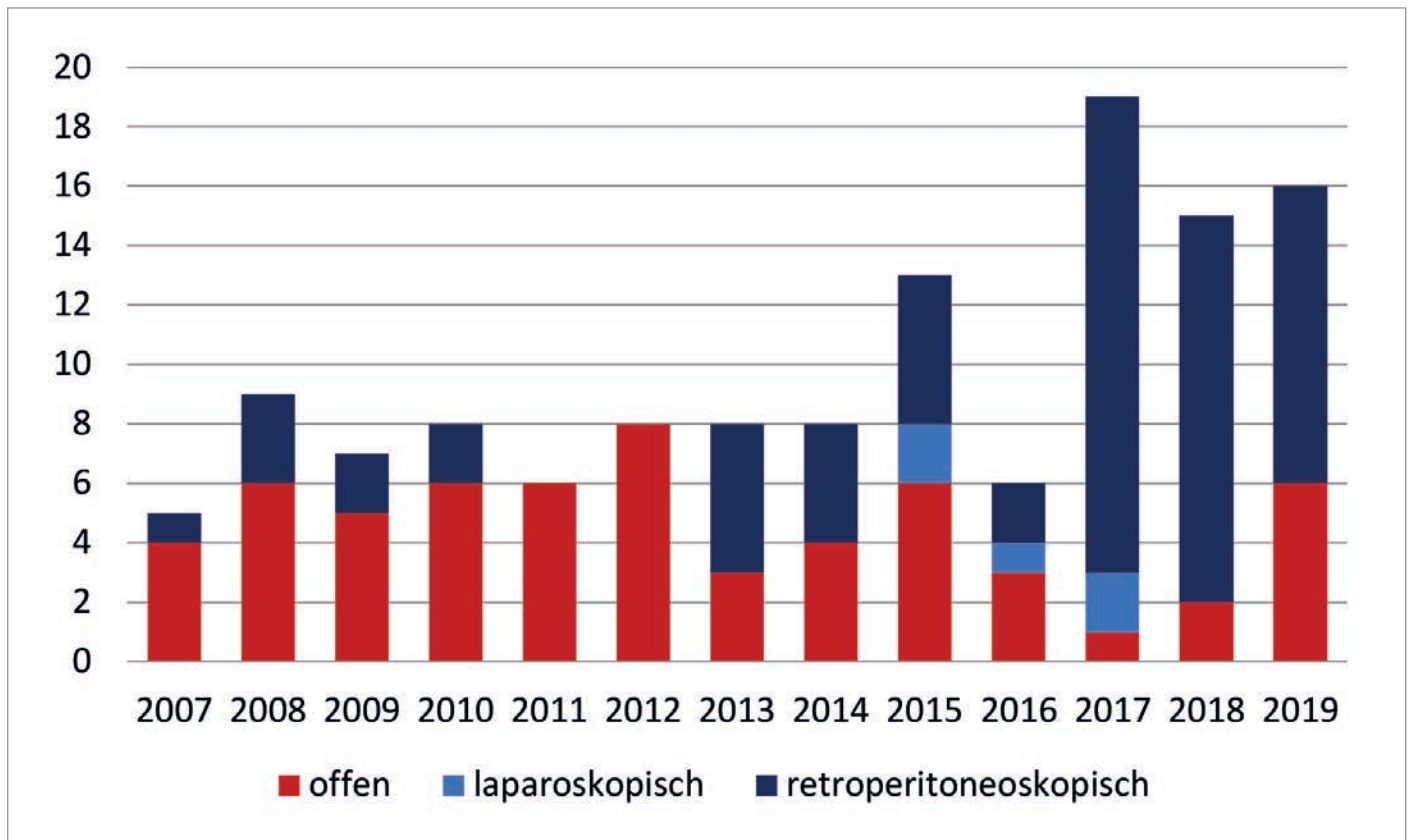


Abb. 1: Adrenalectomien: Anzahl pro Jahr und Darstellung der Operationsverfahren, Zeitraum: 2007-2019, Chirurgische Universitätsklinik Rostock

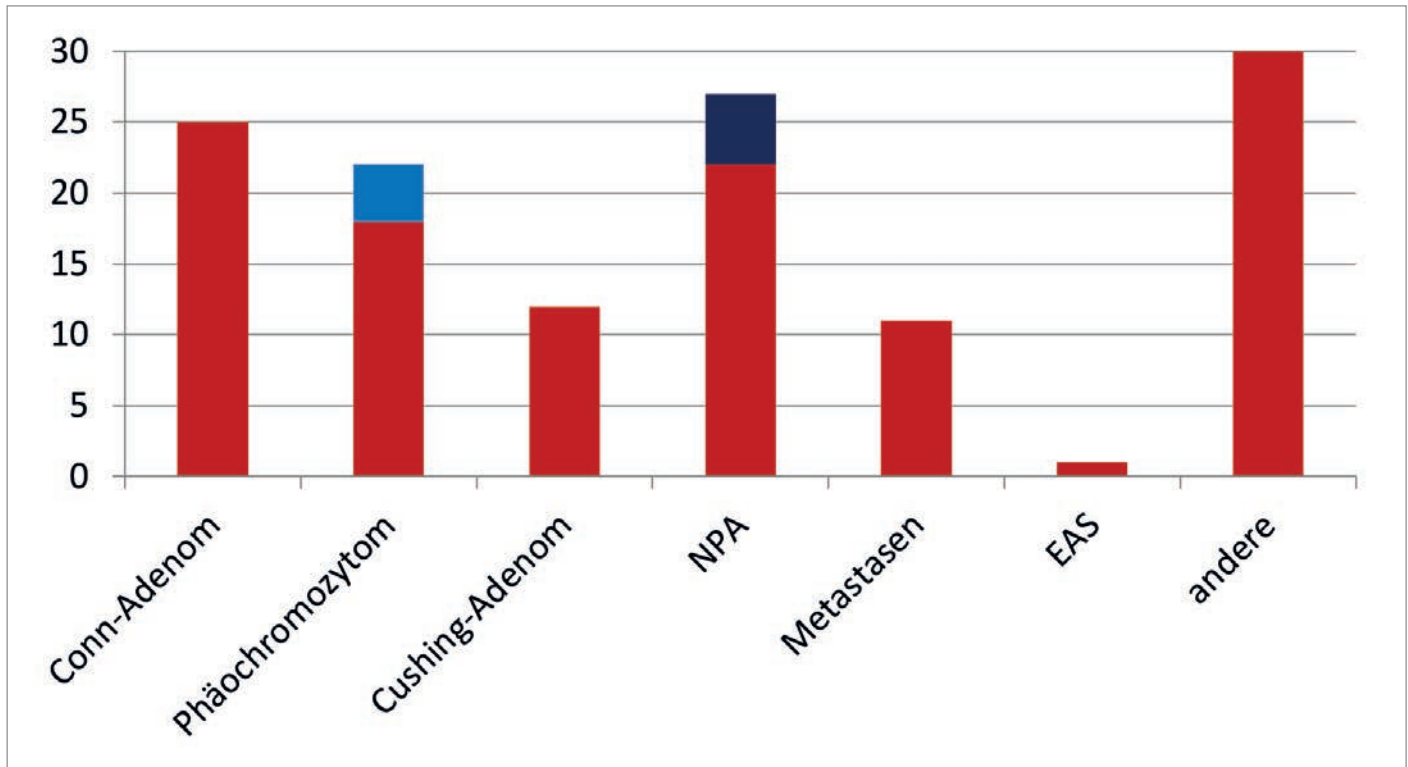


Abb.2: Indikation zur Adrenalectomie, Zeitraum 2007-2019, Chirurgische Universitätsklinik Rostock; ■ MEN2a/b bzw. NF-1, ■ Karzinom; Abk.: EAS – ektopes ACTH-Syndrom, NPA – hormoninaktives Nebennierenadenom.

Unsere Daten untermauern den Trend zur Retroperitoneoskopie in unserem Zentrum und zeigen anhand der Konversionsrate, dass sich diese OP-Technik im Verlauf durchgesetzt hat. Insgesamt mussten 7 retroperitoneoskopische Operationen auf ein anderes Verfahren konvertiert werden (Abb. 3). Eine Konversion des operativen Zugangsweges ist im Allgemeinen nicht als chirurgische Komplikation zu betrachten. Prozentu-

al beträgt die Konversionsrate der letzten drei Jahre aller minimalinvasiv operierten Patienten 2,6 %.

### Medikamentöse Therapie

Da medikamentös nur Teilaspekte eines Hormonexzesses behandelt werden können und auch Nebenwirkungen auf-

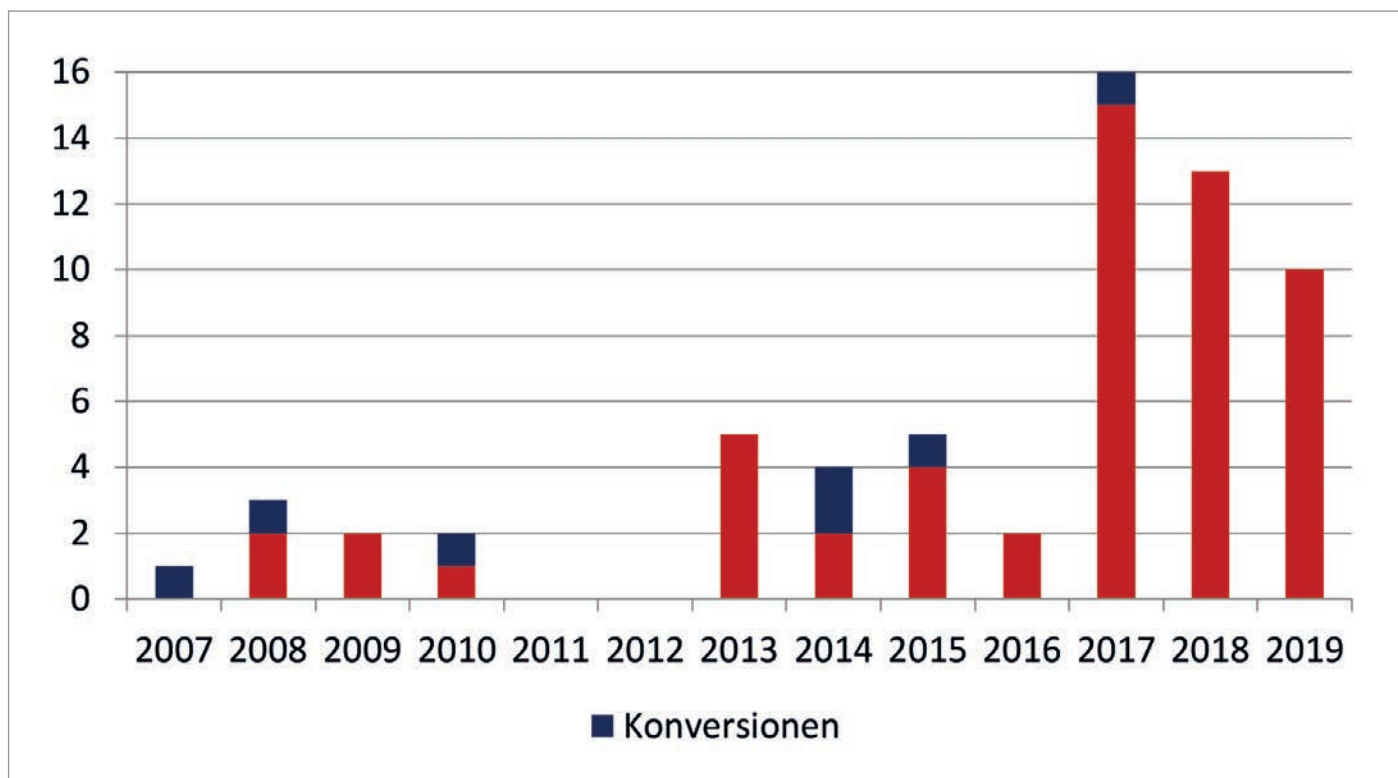


Abb. 3: Konversion von Retroperitoneoskopie auf ein offenes OP-Verfahren

treten, ist das Outcome einer operativen Therapie besser als bei einer konservativen. Einen Katecholaminexzess behandelt man i.d.R. mit Dibenzyran in steigenden Dosen (2x5 bis max. 3x20 mg) und setzt bei Pulsanstieg einen Betablocker und auch Magnesium ein. Calciumkanalantagonisten und ACE-Hemmer sind hilfreich, stören aber die MIBG-Bildgebung. Die Vorbereitung dient klassischerweise mehr der Volumenzufuhr als der »Katecholaminblockade«.

Beim Cushing-Syndrom sind selten Steroidbiosynthesehemmer sinnvoll sowie Medikamente, die die Komplikationen eines chronischen Hypercortisolismus abwenden. Ein Conn-Syndrom/Mineralokortikoidexzess spricht gut auf eine Therapie mit Spironolacton an und kann auch mit Amilorid bzw. Triamteren-haltigen HCT-Kombinationen behandelt werden. Postinterventionell ist beim Cushing-Syndrom darauf zu achten, dass nach der Operation eine Nebennierenrindeninsuffizienz vorliegt, die höherdosiert ausgeglichen werden muss.

Bei einem Conn-Syndrom ist vor der Operation eine Therapie sinnvoll, die den Reninspiegel sicher in den mittleren Normbereich überführt.

Nach der Operation sollten solche Medikamente gemieden werden, die das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System blockieren. Die medikamentöse Therapie von Nebennierenmalignomen wurde anderenorts ausführlich dargelegt (Willenberg et al. 2016).

### Zusammenfassung

Erkrankungen und Tumore der Nebennieren sind vergleichsweise seltene Krankheitsbilder, dennoch nimmt die Inzidenz auch aufgrund von Zufallsbefunden im Rahmen von Routineuntersuchungen (CT/MRT) zu. Sie bedürfen umso mehr einer interdisziplinären Abklärung und können im Falle einer relevanten Pathologie einer komplikationsarmen Therapie zugeführt werden. Hier hat die minimalinvasive Adrenalektomie das offene Operationsverfahren abgelöst. Ausnahmen bilden lediglich infiltrativ wachsende Tumoren. Läsionen bis zu einer Größe von 8 cm werden in unserem Zentrum primär retroperitoneoskopisch operiert.

#### Literatur beim Verfasser:

Dr. med. M. Philipp

Leiter Arbeitsbereich für Minimalinvasive,  
Hernien- und Endokrine Chirurgie

Abteilung für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß-  
und Transplantationschirurgie

Chirurgische Universitätsklinik

Rostock

Schillingallee 35, 18057 Rostock

Telefon 0381 494146174

Fax 0381 4946002



ENDOKRINE CHIRURGIE