

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG EPPENDORF

Aus der III. Medizinischen Klinik
Direktor: Prof. Dr. med. R. A. K. Stahl
des Zentrums für Innere Medizin
des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf

Evaluation radiologischer Kriterien zur Differenzierung des Nebennierenrindenzarzinoms von benignen Nebennierenraumforderungen

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Paul-Ajoy Richter
aus Berlin

Hamburg 2013

Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 08.07.2014

Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: Prof. Dr. F.-U. Beil

Prüfungsausschuss, zweiter Gutachter: Prof. Dr. S. Petersenn

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis	V
Abbildungsverzeichnis	VI
1 Arbeitshypothese und Fragestellung	7
2 Einleitung	8
2.1 Vorwort	8
2.2 Das Inzidentalom	8
2.2.1 Klinik und Diagnostik	9
2.3 Das Nebennierenrindenzarzinom	11
2.3.1 Klinik und Diagnostik	11
2.3.2 Therapie und Prognose	13
3 Patientenkollektiv, Datenbank und Methodik	15
3.1 Das deutsche Nebennieren-Karzinom-Register	15
3.2 Das Patientenkollektiv	16
3.3 Die Datenbank	17
3.4 Methodik der radiologischen Auswertung	18
3.5 Statistik	22
4 Ergebnisse	24
4.1 Demographische Parameter	24
4.1.1 Karzinom-Gruppe	24
4.1.2 Adenom-Gruppe	28
4.1.3 Vergleich zwischen Karzinom- und Adenom-Gruppe	29
4.2 Radiologische Parameter	30
4.2.1 Seitenlokalisation	30
4.2.2 Tumorgröße	30
4.2.3 Tumorbegrenzung	33
4.2.4 Tumorform	33
4.2.5 Homogenität der Tumore	34
4.2.6 Hounsfield-Einheiten	34
5 Diskussion	43
5.1 Radiologische Einzelparameter	43
5.2 Demographische Einzelparameter	48
5.3 Limitationen	50
6 Zusammenfassung	52

Literaturverzeichnis	LIV
Abkürzungsverzeichnis.....	LX
Danksagung	LXII
Lebenslauf (Entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen.).....	LXIV
Eidesstattliche Versicherung	LXV

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ergebnisse der ROC-Analyse der Tumorgößen	32
Tabelle 2: Ergebnisse der ROC-Analyse der HEs in der Nativ-CT	37
Tabelle 3: Beziehungen zwischen dem maximalen Tumordurchmesser und den anderen Tumorcharakteristika in der Adenom-Gruppe	38
Tabelle 4: Beziehungen zwischen dem maximalen Tumordurchmesser und den anderen Tumorcharakteristika in der Karzinom-Gruppe	39

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Bestimmung des NNR-Karzinomdurchmessers.....	19
Abbildung 2: Festlegung der ROI des NNR-CA.....	20
Abbildung 3: Bestimmung des NN-Adenomdurchmessers.....	21
Abbildung 4: Festlegung der ROI des NN-AD	22
Abbildung 5: Erstsymptomatik der Karzinom-Gruppe	25
Abbildung 6: Hormonexzess der Karzinom-Gruppe	25
Abbildung 7: Weiss-Score der Karzinom-Gruppe	26
Abbildung 8: Tumorstadium der Karzinom-Gruppe nach der ENSAT-Klassifikation..	26
Abbildung 9: MIB-1 der Karzinom-Gruppe.....	27
Abbildung 10: Fernmetastasen der Karzinom-Gruppe	27
Abbildung 11: Erstsymptomatik der Adenom-Gruppe.....	28
Abbildung 12: Hormonaktivität der Adenom-Gruppe	28
Abbildung 13: Vergleich der Geschlechtsverteilung zwischen der Adenom- und Karzinom-Gruppe	29
Abbildung 14: Vergleich der Altersverteilung zwischen der Adenom- und Karzinom-Gruppe	29
Abbildung 15: Seitenlokalisation der Tumore in der Adenom- und Karzinom-Gruppe	30
Abbildung 16: Tumorgrößen in der Adenom- und Karzinom-Gruppe	31
Abbildung 17: Einteilung der Tumorgrößen der Adenom- und Karzinom-Gruppe	31
Abbildung 18: ROC-Analyse der Tumorgrößen der Adenom- und Karzinom-Gruppe	32
Abbildung 19: Tumorbegrenzung der Adenom- und Karzinom-Gruppe.....	33
Abbildung 20: Tumorstruktur der Adenom- und Karzinom-Gruppe.....	34
Abbildung 21: HEs der Adenom- und Karzinom-Gruppe in der Nativ- CT	35
Abbildung 22: HEs der Adenom- und Karzinom-Gruppe in der KM-verstärkten CT	35
Abbildung 23: ROC-Analyse der HEs in der Nativ-CT	36
Abbildung 24: ROC-Analyse der HEs in der KM-verstärkten CT	37

1 Arbeitshypothese und Fragestellung

Viele Nebennierenrindenzarzinome (NNR-CAs) nehmen einen letalen Verlauf, was häufig an der späten Diagnosestellung bei den Patienten liegt. Für die an einem NNR-CA leidenden Patienten ist es von besonderer Bedeutung, dass es über eine frühzeitige Diagnosestellung zur Einleitung einer adäquaten Therapie kommt und dann alle therapeutischen Optionen ausgenutzt werden können. Die Diagnose eines NNR-CA in einem frühen Tumorstadium geht für den Patienten mit einer verbesserten Prognose einher. Der Unterscheidung zwischen einer benignen und einer malignen Läsion kommt in der angesprochenen Diagnostik eine zentrale Bedeutung zu. Auf Grund der Seltenheit des NNR-CA fehlt es den meisten Studien zur Bildgebung von Raumforderungen der Nebenniere (NN) an einem entsprechenden Kollektiv, sodass eine wesentliche Unsicherheit in der radiologischen Einordnung dieser Tumore besteht.

Diese Studie befasst sich mit den radiologischen Kriterien in der Computertomographie (CT), die das NNR-CA von anderen NN-Raumforderungen unterscheidet. Zwei wesentliche Forschungsfragen stehen dabei im Vordergrund dieser Studie:

1. Welche radiologischen Kriterien definieren das NNR-CA in Abgrenzung von benignen NN-Läsionen?
2. Welche Faktoren besitzen die höchste prädiktive Aussagekraft (Dichte, Größe, Abgrenzung)?

2 Einleitung

2.1 Vorwort

Im Rahmen der im klinischen Alltag durchgeführten bildgebenden Verfahren stoßen Kliniker immer häufiger auf zufällig entdeckte NN-Raumforderungen, sogenannte Inzidentalome. Die diagnostische Einordnung einer solchen Raumforderung erweist sich jedoch teilweise als schwierig. Meistens handelt es sich bei diesen Tumoren um Nebennierenadenome (NN-ADs). In selteneren Fällen kann sich hinter einem Inzidentalom aber auch ein NNR-CA verbergen. Im Folgenden werden sowohl das Inzidentalom als auch das NNR-CA sowie die zur Sicherung der Diagnose gebräuchlichen Verfahren beschrieben.

2.2 Das Inzidentalom

Der Neologismus Inzidentalom beschreibt eine klinisch unauffällige Raumforderung der NN, die zufällig bei einer bildgebenden Diagnostik festgestellt wird. Erstmals wurde das Inzidentalom vor etwa 30 Jahren beschrieben (*Geelhoed u. Druy 1982, Prinz et al. 1982*). Zufällig entdeckte Raumforderungen der NN finden sich bei ungefähr 4% bis 6% aller Patienten, die einer Bildgebung unterzogen werden (*Bovio et al. 2006*). Adrenale Inzidentalome gehören zu den häufigsten Befunden am Menschen. Allerdings ist nur eine von 4000 NN-Läsionen maligne. Die Prävalenz liegt im Alter von 50 Jahren bei 3% und steigt bis zum achtzigsten Lebensjahr weiter auf 10% an. Frauen sind dabei etwas häufiger betroffen als Männer (*Grumbach et al. 2003, Young Jr 2007*).

Die meisten Inzidentalome haben keine klinische Bedeutung, denn in ca. 80% der Fälle handelt es sich um hormoninaktive benigne Tumore (häufig Adenome). Trotzdem müssen diese Läsionen von denen unterschieden werden, die operativ reseziert werden sollten. Metastasen, hormonaktive Adenome (z.B. Cushing- und Conn-Adenome), Phäochromozytome, NNR-CAs und Neurinome machen ungefähr 20% der Inzidentalome aus (*Mansmann et al. 2004*).

2.2.1 Klinik und Diagnostik

Das Inzidentalom erfordert eine detaillierte Anamnese und klinische Untersuchung, um auch milde Symptome zu eruieren. So kann in einigen Fällen eine Hormonüberproduktion früh erkannt werden. Patienten mit einer zufällig entdeckten NN-Läsion leiden mit einer signifikant höheren Wahrscheinlichkeit an arterieller Hypertonie, Hyperlipidämie, stammbetonter Adipositas und Diabetes mellitus Typ II als Patienten, die keine NN-Läsion haben (*Terzolo et al. 2009*).

Die Säulen in der Diagnostik des Inzidentaloms bilden neben der Anamnese, der körperlichen Untersuchung und der Hormondiagnostik die radiologische Bildgebung. Primäres Ziel der Hormondiagnostik ist es, ein Phäochromozytom, einen subklinischen Glukokortikoidexzess, einen primären Hyperaldosteronismus oder einen Östrogen- bzw. Testosteron-produzierenden Tumor auszuschließen. Ziel der Bildgebung ist es, Läsionen bezüglich ihrer Dignität zu charakterisieren, denn die falsche Charakterisierung einer NN-Raumforderung kann für den Patienten schwerwiegende Folgen haben. Die Bildgebung sollte eine hohe Sensitivität für den Nachweis maligner Raumforderungen besitzen, verbunden mit einer möglichst hohen Spezifität, um unnötige therapeutische Eingriffe zu vermeiden (*Boland et al. 1998, Boland et al. 2008*). Zur Darstellung einer NN-Läsion werden vor allem die CT und die Magnetresonanztomographie (MRT) eingesetzt (*Aron et al. 2012*). In einigen Zentren werden beide Verfahren noch durch die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) ergänzt (*Terzolo et al. 2009, Fassnacht et al. 2004*). Besonders für die CT sind hier bestimmte Charakteristika zur Unterscheidung benigner und maligner Raumforderungen vorgeschlagen worden, sicherlich auch auf Grund der relativ standardisierten Technik. Die meisten Adenome sind durch einen hohen Fettgehalt charakterisiert. Dieser hohe Fettgehalt wird bei der Dichtemessung einer NN-Raumforderung in der Nativ-CT ausgenutzt. Ein Adenom wird immer dann vermutet, wenn die CT-Dichte einer NN-Raumforderung höchstens 10 Hounsfield-Einheiten (HEs) beträgt. Allerdings gibt es auch Adenome, die eine CT-Dichte von mehr als 10 HEs haben, denn bis zu 30% der Adenome sind intrazellulär fettarm und besitzen somit einen Dichtewert von >10 HEs in der Nativ-CT, genauso wie fast alle malignen Läsionen der NN. Diese nicht fettreichen Adenome stellen auf Grund ihrer schlechten Abgrenzbarkeit von malignen Läsionen ein diagnostisches Problem dar (*Korobkin et al. 1996*). Seit der Einführung der Spiral-CT werden weniger routinemäßige Nativ-

CTs durchgeführt. Alternativ wird die Auswaschzeit (wash out) des Kontrastmittels (KM) als Parameter vorgeschlagen, um Aussagen zur Dignität eines fettarmen Tumors treffen zu können. So sollen NN-ADs das KM sehr viel schneller anreichern und auswaschen als maligne Tumore der NN (*Korobkin 2000*). In neueren Studien wird das Verhältnis der Dichtewerte der portalvenösen und einer späteren KM-Phase zur Diagnosefindung herangezogen. Dafür werden CT-Aufnahmen in der portalvenösen KM-Phase (60-80 s nach KM-Gabe) und in einer Spätphase (10-15 min nach KM-Gabe) angefertigt. Die Auswaschzeit des KM aus der Läsion kann mit Hilfe folgender Formel berechnet werden:

$$[(\text{HE portalvenös} - \text{HE Spätphase}) : (\text{HE portalvenös} - \text{HE nativ})] \times 100 = \text{absoluter wash out}$$

Ein Dichteabfall >60% soll für das Vorliegen eines Adenoms sprechen, ein Dichteabfall von <60% spricht dagegen für einen malignen Tumor. Allerdings setzt die Berechnung dieser Auswaschung das Vorliegen eines nativen CT-Bildes voraus. NN-Tumore werden aber meist zufällig im Rahmen einer KM-gestützten CT entdeckt. In diesen Fällen kann die relative Auswaschung mit folgender Formel bestimmt werden:

$$[(\text{HE portalvenös} - \text{HE Spätphase}) : (\text{HE portalvenös})] \times 100 = \text{relativer wash out}$$

Für die Diagnose eines Adenoms soll nach dieser Formel ein wash out von >40% vorliegen; ein maligner Tumor läge dann bei einem wash out von <40% vor (*Korobkin et al. 1998, Korobkin et al. 1996*). Die beschriebene Methode soll sehr genau in der Differenzierung von benignen und malignen Tumoren sein. In mehreren Studien wurde sogar vorgeschlagen, sie zum Standard zu erheben und andere bildgebende Verfahren (z.B. MRT oder PET) nur noch in Ausnahmefällen durchzuführen (*Korobkin 2000, Park et al. 2007*). Einer der Nachteile dieser Methode ist, dass für jede Untersuchung zwei bis drei CT-Aufnahmen notwendig sind, was mit einer erhöhten Strahlenbelastung der Patienten einhergeht. Zusätzlich schließt die KM-Injektion bestimmte Patientengruppen, wie z.B. Allergiker, aus.

Als primäre Minimalhormondiagnostik wird zum Ausschluss einer Hormonaktivität eines Inzidentaloms eine Cortisolbestimmung im Speichel (zwischen 23 und 24 Uhr)

bzw. ein 1-mg-Dexamethason-Test (Ausschluss eines Cortisol-produzierenden Adenoms), die Bestimmung von Plasmametanephrinen bzw. von fraktionierten Metanephrinen im 24-h-Sammelurin (Ausschluss eines Phäochromozytoms) sowie zur Screening-Diagnostik eines Conn-Adenoms eine Bestimmung des Aldosteron-Renin-Quotienten vorgeschlagen (*Arnaldi u. Boscaro 2012, Terzolo et al. 2009, Young Jr 2007, Petersenn et al. 2006*). Ergibt sich aus der Bildgebung der Verdacht auf ein NNR-CA, wird die zusätzliche Messung von Dehydroepiandrosteronsulfat (DHEA-S), Androstendion, 17-OH-Progesteron und Östradiol (nur bei Männern und postmenopausalen Frauen) empfohlen.

2.3 Das Nebennierenrindenzarzinom

Das NNR-CA kann alle drei Schichten der NN-Rinde betreffen. Charakteristisch sind ein schnelles Wachstum, eine anfänglich geringe Lokalsymptomatik und eine häufig milde Hormonsekretion. Die klinische Variation ergibt sich zum einen aus dem unterschiedlichen Wachstumsverhalten der Tumore, zum anderen aus der tumorbedingten Hormonproduktion (*Dackiw et al. 2001*). Die jährliche Inzidenz des NNR-CA liegt bei ein bis zwei Fällen auf eine Mio. Einwohner. Das NNR-CA macht damit ungefähr 0,2% aller Krebstodesfälle aus. Die Altersverteilung ist bimodal. Der erste Peak liegt im Kindesalter, der zweite in der vierten bis fünften Lebensdekade. Das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung liegt bei 45 Jahren (*Wajchenberg et al. 2000*). Eine Metaanalyse von *Wooten u. King (1993)* mit mehr als 1800 Patienten ergab, dass Frauen ein wenig häufiger von einem NNR-CA betroffen zu sein scheinen als Männer (59% der Fälle).

2.3.1 Klinik und Diagnostik

Die Präsentation des NNR-CA ist weitgehend bestimmt durch die endokrine Aktivität des Tumors. Bei Tumoren, die keine endokrine Aktivität haben, stehen die Symptome der lokalen Raumforderung im Vordergrund. Die Patienten klagen in diesen Fällen häufig über Oberbauchschmerzen, ein abdominelles Druckgefühl, Nausea und rezidivierende Emesis (*Dackiw et al. 2001*). Über die Hälfte aller NNR-

CAs verursachen über eine gesteigerte Hormonsekretion klinische Symptome eines adrenalen Steroidhormonexzesses. Die exakte endokrinologische Funktionsdiagnostik zeigt allerdings, dass der Prozentsatz hormonproduzierender Tumore deutlich höher einzuschätzen ist als bisher angenommen. Typischerweise stellt sich das NNR-CA klinisch mit Ausbildung eines Cushing-Syndroms (CS) mit oder auch ohne Virilisierung vor. Weiterhin kann es zu einer arteriellen Hypertonie und einer Hyperglykämie kommen. Ein Androgenexzess führt bei Frauen zu einem Hirsutismus (männlicher Behaarungstyp), einer Brustatrophie, einer tiefer werdenden Stimme sowie zu einer Alopecie. Zyklusstörungen kommen häufig vor. Östrogenproduzierende Tumore führen bei Männern zu einer Gynäkomastie und einer testikulären Atrophie. Dies ist selten, dann aber ein markanter Anhaltspunkt für eine Malignität (*Allolio et al. 2002*).

In der Diagnostik wird besonders die Bestimmung von DHEA-S vorgeschlagen. Erhöhte Spiegel sollten die Aufmerksamkeit bezüglich eines NNR-CA schärfen. Bei einem benignen Tumor liegt dagegen typischerweise eine niedrige DHEA-S-Konzentration im Serum vor (*Terzolo et al. 2000, Flecchia et al. 1995*). Zur Charakterisierung der Cortisolsekretion wird neben einem Dexamethason-Hemmtest die Bestimmung des freien Cortisols im Urin sowie die Bestimmung der adrenocortikotropes Hormon (ACTH)-Plasmakonzentration vorgeschlagen (*Allolio et al. 2002*). Erhöhte 17 β -Östradiol-Werte bei Männern können auf ein östrogenproduzierendes NNR-CA hinweisen (*Gabrilove et al. 1965*). Aldosteronproduzierende Tumore gehen mit einer sehr hohen Konzentration von Aldosteron und einer Hypokaliämie im Serum einher (*Allolio et al. 2004*). Sie sind jedoch sehr selten.

Das NNR-CA stellt sich in der CT oft als inhomogene Struktur mit nekrotischen Arealen im Tumor dar. Typisch ist der geringe Fettgehalt. Die Grenzen erscheinen häufig unscharf begrenzt. Charakteristisch ist ein irreguläres Enhancement nach intravenöser KM-Gabe. In einem fortgeschrittenen Tumorstadium lassen sich lokale Tumorgewebeinvasionen und -extensionen sowie Metastasen nachweisen (*Boland et al. 2008*). Die meisten NNR-CAs sind >6 cm. Kalkeinlagerungen sind in bis zu 30% der Fälle zu sehen (*Dunnick et al. 1982, Fishman et al. 1987*).

2.3.2 Therapie und Prognose

Bis zum Jahr 2004 gab es keine offizielle TNM-Klassifikation für das NNR-CA. Aktuell hat man sich auf die Klassifikation nach dem „European Network for the Study of Adrenal Tumors“ (ENSAT) festgelegt. Lokalisierte Tumore werden in dieser Klassifikation als Tumorstadium I und II (T1: Tumor ≤ 5 cm, T2: Tumor >5 cm) bezeichnet. Das Stadium III ist über einen Nachweis positiver Lymphknoten, eine Infiltration in das Nachbargewebe oder einen venösen Thrombus in der Vena cava inferior bzw. in der Vena renalis definiert. Patienten mit Fernmetastasen werden als Stadium IV klassifiziert (*Fassnacht et al. 2008*). In den Stadien I-III ist die vollständige chirurgische Resektion des NNR-CA die Therapie der Wahl, da diese Operation, durch einen erfahrenen Chirurgen durchgeführt, mit der größten Chance auf eine definitive Heilung einhergeht (*Kendrick et al. 2001*).

Das NNR-CA wird als relativ strahlenresistent beschrieben (*Luton et al. 1990*). Neuere Untersuchungen haben allerdings gezeigt, dass eine Strahlentherapie in bestimmten Situationen indiziert sein kann, so adjuvant zur Verhinderung eines postoperativen Lokalrezidivs (*Fassnacht et al. 2006*) oder bei inoperablen Tumoren (*Schteingart et al. 2005*).

Bei den medikamentösen Therapiekonzepten ist Mitotane (Wirkstoff: o,p'-DDD, Handelsname: Lysodren®) der einzige NN-spezifische Wirkstoff, der für die Behandlung des NNR-CA zur Verfügung steht. Jüngste Studien haben zudem verschiedene Chemotherapie-Schemata verglichen. Eine Chemotherapie mit einer Viererkombination aus den Medikamenten Mitotane, Etoposid, Doxorubicin und Cisplatin ist demnach effektiver als eine Behandlung mit der Zweierkombination Mitotane und Streptozotocin (*Fassnacht et al. 2012*).

Neben der ENSAT-Klassifikation kann der Weiss-Score als prognostischer Marker verwendet werden. Er dient zur mikroskopischen histopathologischen Beurteilung suspekter NN-Tumore. In diesem Score sind Kernatypien, eine diffuse Architektur des Tumors ($>1/3$ des Tumors), die Anzahl an spongiösen Tumorzellen ($<25\%$ der Tumorzellen sind spongiöse Tumorzellen), atypische Mitosen, eine hohe Zahl an Mitosen (d.h. $>5/50$ Hochfrequenzfelder), Gefäß- und Kapselinvasion sowie auch vermehrte Nekrosen hinweisend auf Malignität der NN-Raumforderung, wobei ≥ 3 Kriterien Malignität bedeuten. Als weiterer prognostischer Marker könnte das Antigen Ki67 oder MIB-1 dienen, das in der immunhistochemischen Diagnostik als

Proliferationsmarker eingesetzt wird. Mehrere Studien haben bisher postuliert, dass eine Ki67-Expression >10% mit einer schlechteren Prognose einhergehe (*Morimoto et al. 2008, Terzolo et al. 2001*). Weitere Studien zeigen, dass das Alter, die Funktionalität und das Geschlecht für die Prognose keine besondere Rolle spielen (*Luton et al. 1990, Vassilopoulou-Sellin u. Schulz et al. 2001*). Insgesamt ist die Datenlage für prognostische Marker bisher noch zu gering.

Tumore >12 cm Durchmesser sind mit einer schlechten Prognose assoziiert, selbst nach kompletter Resektion der Tumormasse. Ein Tumor mit hoher Mitoserate, mit Tumornekrosen, mit atypischen Nekrosen, mit hohen KI-67-Werten und Mutationen von p53 weist ebenfalls eine schlechte Prognose auf (*Stojadinovic et al. 2002*). Die Hälfte der Patienten mit einem NNR-CA stirbt in den ersten beiden Jahren nach der Diagnosestellung. Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt in den Stadien I und II bei Diagnosestellung 30% bis 45%, im Stadium III 10% bis 25% und im Stadium IV 0-10% (*Allolio et al. 2002*).

3 Patientenkollektiv, Datenbank und Methodik

3.1 Das deutsche Nebennieren-Karzinom-Register

Das multizentrische deutsche Nebennieren-Karzinom-Register (NKR) wurde im Jahre 2003 etabliert. Die verantwortlichen Leiter sind Herr Prof. Dr. med. B. Allolio und Herr Prof. Dr. med. M. Fassnacht von der medizinischen Klinik und Poliklinik I der Universität Würzburg, Schwerpunkt Endokrinologie und Diabetologie. Das NKR wurde primär durch die Ethikkommission der Universität Würzburg genehmigt und alle registrierten Patienten haben ihre schriftliche Einwilligung zur Verarbeitung ihrer persönlichen Daten gegeben. Alle Daten unterliegen einem strengen Datenschutz, der durch die Anonymisierung gewahrt bleibt. In dieses Register werden alle Patienten eingeschlossen, die an einem histologisch gesicherten NNR-CA leiden. Der Referenzpathologe des Registers ist Herr Prof. Dr. med. Wolfgang Saeger aus dem Pathologischen Institut des Marienkrankenhauses Hamburg. Die Daten der Patienten werden von speziell geschultem medizinischem Personal in die Datenbank eingetragen. Die Datenquelle stellen Arztbriefe, Operationsberichte oder Pathologiebefunde dar. Durch die teilnehmenden Zentren werden Primär- und Folgedaten der registrierten Patienten erhoben. Die Aktualisierung der Daten erfolgt entweder alle sechs Monate oder bei jeder Änderung des Krankheitsverlaufes durch die Studiensekretärin. Durch den Einsatz von strukturierten und standardisierten Evaluationsbögen werden die Informationen über die durchgeführte Diagnostik, das chirurgische Therapieergebnis und die Informationen über die durchgeführten Folgeuntersuchungen festgehalten. Mit Hilfe der eingegebenen Daten werden zunächst verschiedene statistische Fragestellungen beantwortet (z.B. Altersverteilung, Geschlechtsverteilung, Tumorgröße, Tumorstadium bei Erstdiagnose, Hormonaktivität etc.). Des Weiteren dienen die anonymisierten Daten als Grundlage verschiedenster Studien zum NNR-CA (<http://nebennierenkarzinom.de>).

3.2 Das Patientenkollektiv

Die Daten der Patienten mit einem NNR-CA wurden vom Autor dieser Studie retrospektiv aus dem NKR in der Julius-Maximilians-Universität Würzburg erhoben. Sie umfassen die Daten der Patienten, die zum Zeitpunkt der Erhebung (Mai bis Juni 2011) in diesem Register vorhanden waren. Zur Teilnahme an dieser Studie mussten die NNR-Karzinompatienten folgende Einschlusskriterien erfüllen: Es wurden nur Patienten in diese Studie eingeschlossen, bei denen vor der Therapie eine abdominelle CT durchgeführt worden war (n=167). Die jeweilige CT-Untersuchung musste eine Nativsequenz enthalten. Aus logistischen Gründen wurden nur CT-Bilder verwendet, die in Form einer CD vorlagen. Aus diesem Grund wurden Patienten, die vor dem Jahr 2005 einer computertomographischen Bildgebung unterzogen worden waren, nicht in diese Studie eingeschlossen. Das jeweilige NNR-CA musste weiterhin durch den Referenzpathologen des NKR histologisch gesichert worden sein.

Von den 167 identifizierten Patienten konnten 105 Patienten radiologisch ausgewertet werden. Von den übrigen 62 Patienten war retrospektiv nicht zu ermitteln, wo die prätherapeutische Bildgebung stattgefunden hatte bzw. lagen keine CT-Bilder in Form einer CD vor. Somit konnten von 105 Patienten CT-Bilder für die radiologische Untersuchung aus den einzelnen Kliniken und Praxen angefordert werden. 54 dieser Patienten hatten kein natives CT-Bild in der Untersuchungssequenz, sodass sich die Anzahl der Patienten, die am Ende in die Studie aufgenommen werden konnten, auf 51 verkleinerte. Die 51 Patienten wurden in der sogenannten Karzinom-Gruppe zusammengefasst. Zusätzlich zu der Karzinom-Gruppe wurde zum Vergleich eine Adenom-Gruppe erhoben. Die Daten der Adenompatienten wurden ebenfalls retrospektiv unter Einverständnis der Patienten aus dem Archiv des Instituts für Röntgendiagnostik des Universitätsklinikums Würzburg erhoben. Die Einschlusskriterien dieser Vergleichsgruppe waren denen der Karzinom-Gruppe ähnlich. Von allen Patienten musste eine prätherapeutische abdominelle Nativ-CT-Untersuchung in Form einer CD vorliegen. Von den Patienten der Adenom-Gruppe hatten 11 Patienten ein histologisch gesichertes NN-AD und 15 Patienten einen Tumor, der im Verlauf eine radiologisch bewiesene Größenkonstanz aufwies. Von 26 Patienten konnten 25 die Einschlusskriterien erfüllen. Ein Patient entfiel, da kein natives CT-Bild vorlag.

Sowohl für die Karzinom-Gruppe als auch für die Adenom-Gruppe konnten keine Daten zur 15-min-washout CT erhoben werden, da diese Sequenzen trotz ihrer Bedeutung kaum durchgeführt worden waren.

3.3 Die Datenbank

Die Patientendaten aus dem Universitätsklinikum Würzburg wurden für die Auswertung in zwei eigens erstellten Datenbanken pseudonymisiert. Eine Datenbank enthielt die Daten der Karzinom-Gruppe und die andere die Daten der Adenom-Gruppe. Zusätzlich zu den erhobenen Daten aus dem Universitätsklinikum Würzburg wurden in diesen Datenbanken neue Daten aus den radiologischen Auswertungen der einzelnen CT-Bilder akquiriert.

Die Datenbank der Karzinom-Gruppe wurde bei ihrer Erstellung in zwei Teile unterteilt, einen radiologischen Teil und einen demographischen Teil. Im demographischen Teil wurden bei jedem Patienten die Daten zu folgenden Items erhoben: Geburtsdatum (Alter), Geschlecht, Erstsymptomatik, Diagnostik des Hormonexzesses (Messung der Glukokortikoide, Androgene/Steroidvorläufer, Östrogene, Mineralkortikoide), Weiss-Score, MIB-1, Fernmetastasen und Tumorstadium nach der ENSAT-Klassifikation. Im radiologischen Teil der Datenbank wurden folgende Daten erfasst: Seitenlokalisierung des Karzinoms (links/rechts), native CT (vorhanden/nicht vorhanden), KM-verstärkte CT (vorhanden/nicht vorhanden), Größe des Karzinoms, Form der karzinomatösen NN-Rinde (erhalten/nicht erhalten), Begrenzung des Karzinoms (scharf/unscharf), Homogenität des Karzinoms (homogen/inhomogen), unilaterales Karzinom/bilaterales Karzinom, HEs in der nativen und in der KM-verstärkten CT. Die Datenbank der Adenom-Gruppe wurde ebenfalls in einen demographischen Teil und einen radiologischen Teil unterteilt. Im demographischen Teil wurden bei jedem Patienten die Daten zu folgenden Items erhoben: Geburtsdatum (Alter), Geschlecht und hormonelle Aktivität des Tumors. Im radiologischen Teil wurden bei jedem Patienten folgende Daten generiert: Seitenlokalisierung des Adenoms (links/rechts), native CT (vorhanden/nicht vorhanden), KM-verstärkte CT (vorhanden/nicht vorhanden), Größe des Adenoms, Form der adenomatösen NN-Rinde (erhalten/nicht erhalten), Begrenzung des Adenoms (scharf/unscharf), Homogenität des Adenoms (homogen/inhomogen),

unilaterales Adenom/bilaterales Adenom, HEs in der nativen und in der KM-verstärkten CT.

3.4 Methodik der radiologischen Auswertung

Vor der radiologischen Auswertung der Daten wurde der Autor von Herrn Dr. med. Thomas Broemel/Hamburg in einem Lehrgang in die Radiologie der NN und ihrer Pathologien sowie in die CT-Technik und die Analyse von CT-Bildern eingeführt. Nach einer Prüfphase wurden die CT-Bilder unabhängig voneinander und verblindet von Herrn Dr. med. Broemel und dem Autor ausgewertet.

Zur Auswertung der CT-Bilder wurde die Computersoftware MERLIN PACS (Picture Archiving and Communication System) des Herstellers Phönix-PACS verwendet. Die MERLIN PACS-Plattform verwaltet radiologische Bilddaten und bietet zusätzlich Viewing-, Diagnosefunktionen und Analysetools an, um die radiologische Diagnosestellung zu unterstützen. Diese Tools zur Analyse von Bilddaten gestatteten die Aufbereitung und Auswertung des medizinischen Bildmaterials. Für die Auswertung der CT-Bilder wurden vor allem die Messfunktionen der MERLIN-PACS Software genutzt. Hierbei ist es möglich, mit Hilfe der Software den Tumordurchmesser zu ermitteln sowie die ROI (region of interest) festzulegen, in der dann der Dichtewert abgelesen werden kann. Dabei werden drei Dichtewerte innerhalb einer ROI in HEs angegeben: der Höchstwert, der Durchschnittswert und der Minimalwert, wobei immer der Durchschnittswert verwendet worden ist.

Von den 51 Patienten der Karzinom-Gruppe lagen jeweils ein natives CT-Bild und mehrere KM-verstärkte CT-Bilder vor. Von den vorhandenen KM-verstärkten CT-Bildern wurde pro Patient immer das CT-Bild verwendet, das die stärkste KM-Anreicherung und die dünnste Schichtdicke aufwies. Bei der Auswertung der CT-Bilder der Karzinom-Gruppe wurde zuerst das native CT-Bild begutachtet und untersucht. Nach der Lokalisation des NNR-CA wurde die gesunde NN lokalisiert, sodass festgestellt werden konnte, ob es sich um eine unilaterale oder eine bilaterale Raumforderung handelte. Die Größe des Tumors wurde mittels der vorhandenen Software gemessen und notiert (siehe Abb. 1).

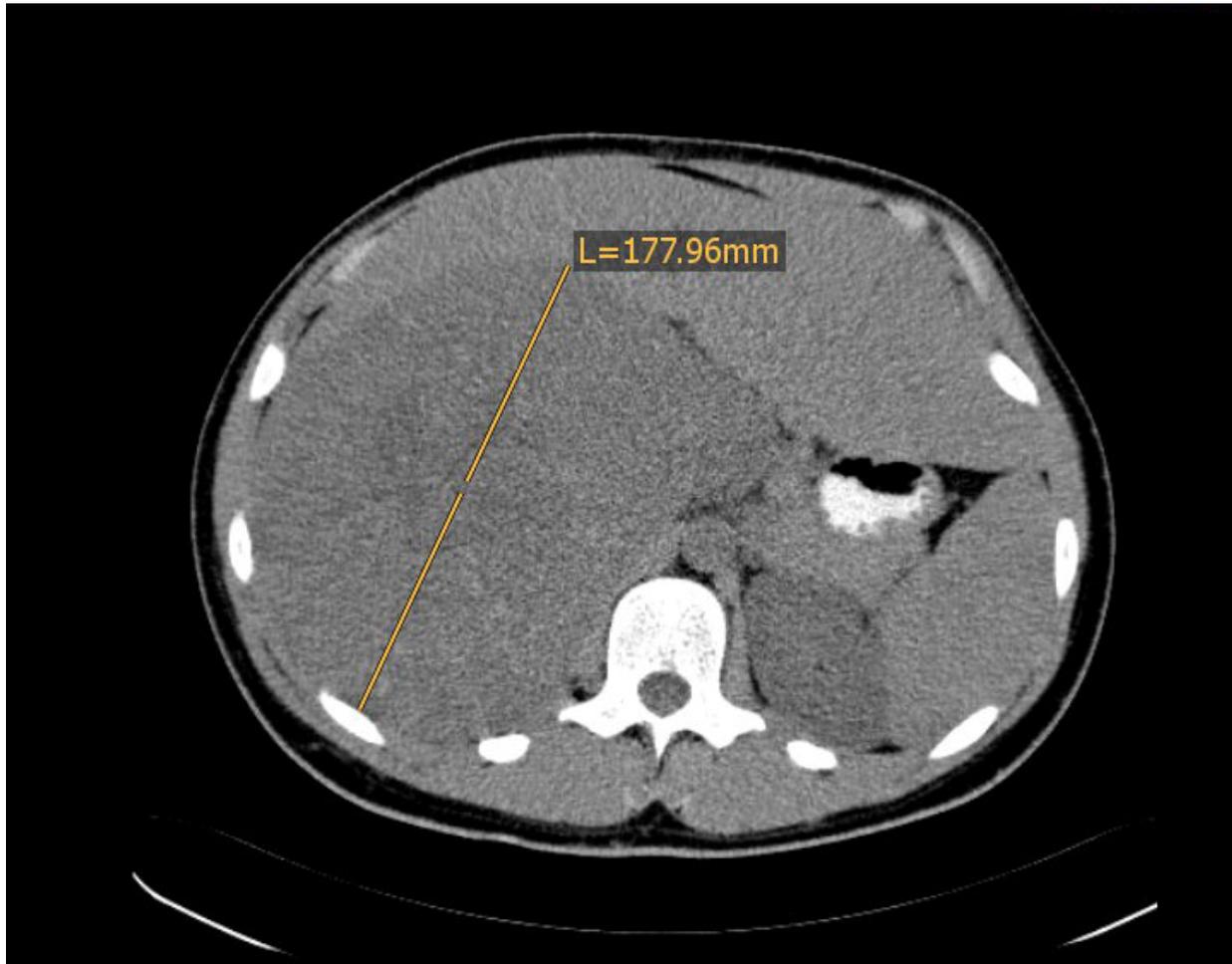


Abbildung 1: Bestimmung des NNR-Karzinomdurchmessers (native CT)

Weiterhin wurde die Form des Tumors mit der ursprünglichen Form der NN verglichen, damit festgestellt werden konnte, ob die Anatomie der NN erhalten war oder nicht. Zusätzlich wurde die Begrenzung des Tumors untersucht, dabei wurde zwischen einer scharfen und unscharfen Tumorgrenze unterschieden. Die Begrenzung des Tumors wurde immer dann als scharf bewertet, wenn sich der Tumor eindeutig von den umliegenden Strukturen abgrenzen ließ. Des Weiteren wurde die Homogenität des Tumorgewebes untersucht, dabei wurde zwischen einem homogenen Gewebe und einem inhomogenen Gewebe unterschieden. Zur Dichtemessung im nativen CT-Bild wurde mit dem Cursor eine ROI über dem Tumor festgelegt. Die ROI wurde in der Mitte des Tumors platziert, wobei die ROI die Hälfte bis zwei Drittel des Tumors einnahm, um Artefakte zu vermeiden. Nekrotische oder hämorrhagische Areale wurden bei der Festlegung dieser ROI ebenfalls vermieden. Bei den Dichtemessungen wurden immer die Dichtewerte der Nativ-Bilder und die Dichtewerte der KM-Bilder notiert (siehe Abb. 2).

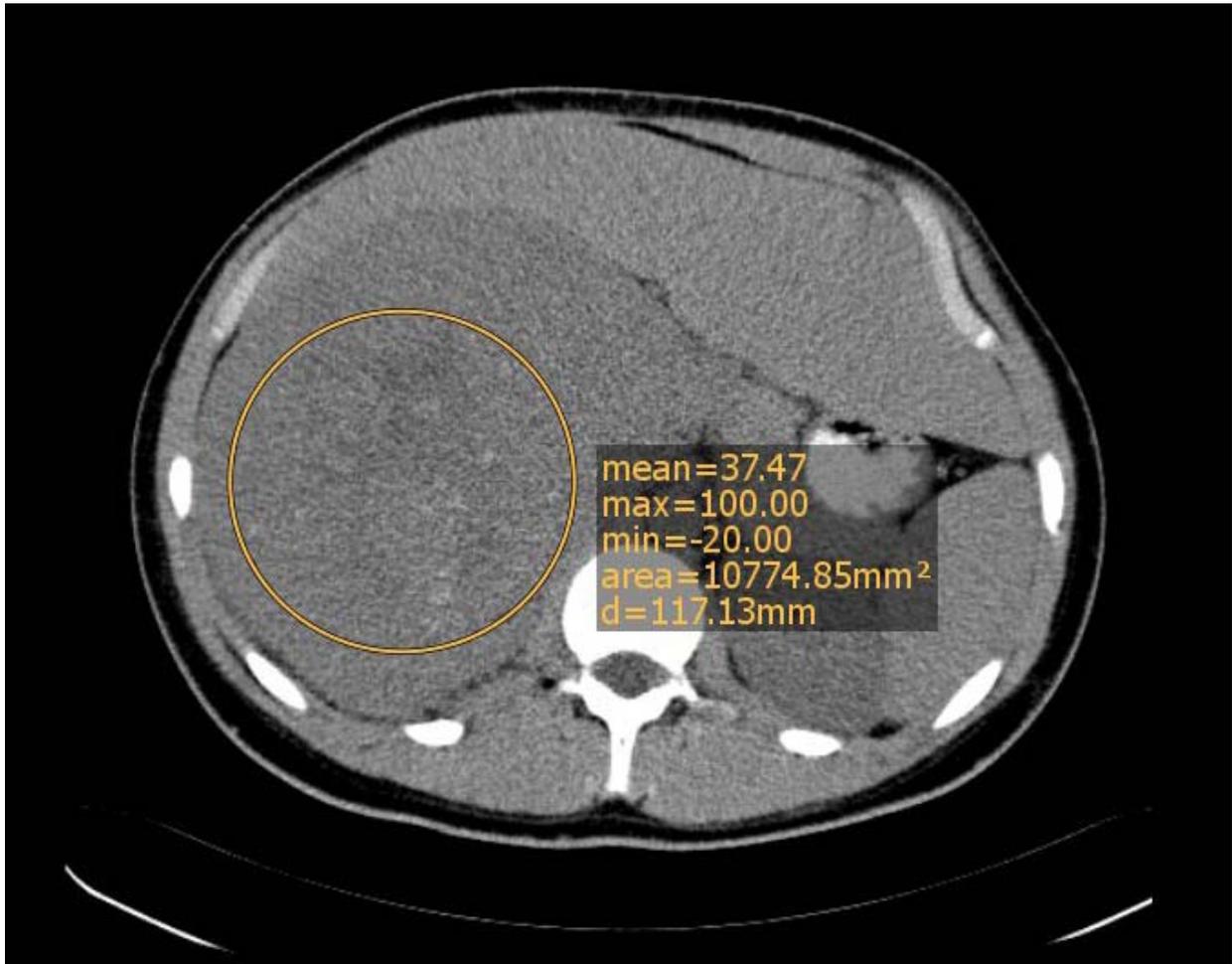


Abbildung 2: Festlegung der ROI des NNR-CA (native CT)

Genau wie bei den Patienten der Karzinom-Gruppe lagen auch bei den 25 Patienten der Adenom-Gruppe jeweils ein natives CT-Bild und mehrere KM-verstärkte CT-Bilder vor. Die Auswahlkriterien des analysierten KM-verstärkten Bildes waren die gleichen wie bei der Karzinom-Gruppe. Zuerst erfolgte die Lokalisation des NN-AD im nativen CT-Bild, danach wurde geprüft, ob es sich um eine unilaterale oder bilaterale NN-Raumforderung handelte. Wie bei der Karzinom-Gruppe wurde auch hier die Tumorgroße ermittelt und notiert (siehe Abb. 3).

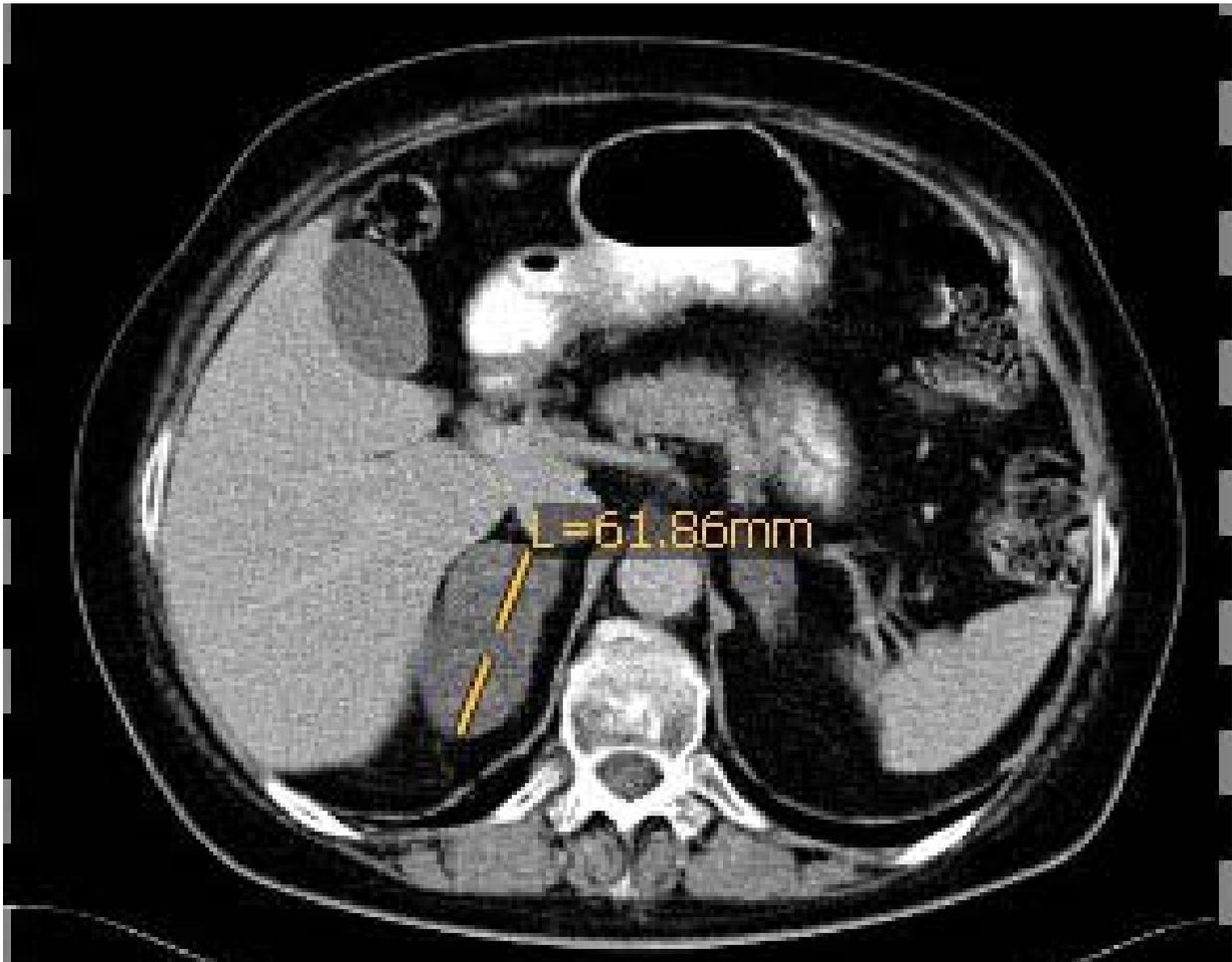


Abbildung 3: Bestimmung des NN-Adenomdurchmessers (KM-verstärkte CT)

Des Weiteren wurde die Form der adenomatösen NN mit der ursprünglichen Form der NN verglichen. Die Tumorgrenzen und die Homogenität der Adenome wurden mit der gleichen Herangehensweise wie bei der Karzinom-Gruppe ermittelt und festgehalten. Bei der Dichtemessung wurde bei den Adenomen, genau wie bei den Karzinomen, eine ROI festgelegt. Diese wurde über dem NN-AD in der Mitte des Tumors platziert und nahm zwei Drittel bis die Hälfte der Raumforderung ein. Nekrotische oder hämorrhagische Areale sowie Artefakte wurden auch hier vermieden. Bei den Dichtemessungen wurden immer die Dichtewerte der Nativ-Bilder und die Dichtewerte der KM-verstärkten Bilder notiert (siehe Abb. 4).



Abbildung 4: Festlegung der ROI des NN-AD (native CT)

3.5 Statistik

Die Datengrundlage dieser Studie bildeten 51 NNR-CAs und 25 NN-ADs, die man bezüglich ihres Geschlechtes, ihres Alters, ihrer Erstsymptomatik, ihres Hormonexzesses, ihrer Tumorgröße, ihrer Tumorbegrenzung, ihrer Tumorstruktur und ihrer HEs in der nativen und in der KM-verstärkten CT untersucht hatte. Zusätzlich waren die Daten der NNR-CAs bezüglich des Tumorstadiums nach der ENSAT-Klassifikation, des MIB-1, des Weiss-Scores und der Fernmetastasen analysiert worden. Methodisch kamen zuerst die Verfahren der deskriptiven Statistik zur Anwendung. Hierbei war besonders Wert auf den Median und die Spannweite gelegt worden. Die genannten statistischen Verfahren fanden in beiden Gruppen bei den Items Alter, Tumorgröße, HEs in der Nativ- und in der KM-CT und in der Karzinom-Gruppe bei den Items MIB-1 und dem Weiss-Score Anwendung. Um

medizinisch relevante Schlussfolgerungen zu ermöglichen, waren hauptsächlich die aus der Inferenzstatistik bekannten Methoden, wie der D'Agostino-Normalverteilungstest, der Shapiro-Wilk-Test, der exakte Fisher Test, der Wilcoxon-Mann-Whitney-Test sowie die Odds-Ratio verwendet worden. Für die Entscheidung des korrekten Testverfahrens waren die Daten zunächst mittels des D'Agostino-Normalverteilungstests und des Shapiro-Wilk-Tests auf eine zu Grunde liegende Normalverteilung geprüft worden. Da die Nullhypothese der Normalverteilung mit teils hochsignifikanten Ergebnissen verworfen werden musste und somit nicht von einer Normalverteilung sämtlicher Daten auszugehen war, wurde auch auf Grund der Einheitlichkeit für sämtliche Gleichheits- bzw. Unterschiedlichkeitsprüfungen wie bei der Altersverteilung, der Seitenlokalisation, der Tumorgröße und der Analyse der HEs in der Nativ- und in der KM-CT der Wilcoxon-Mann-Whitney-Test angewandt. Zusätzlich war überprüft worden, inwieweit aus den erhobenen Daten zu den Eigenschaften der Tumore, wie Geschlecht, Tumorbegrenzung, Tumorstruktur, Tumorgröße und Seitenlokalisation Rückschlüsse auf die Dignität der Tumore gezogen werden können. Hierbei war der Zusammenhang zwischen der jeweiligen Eigenschaft des Tumors und der Dignität des Tumors an Hand vom exakten Fisher Test untersucht worden. Eine Ausnahme stellte die Tumorgröße dar, für die auf Grund der Zeilen- und Spaltenanzahl ein Chi-Quadrat-Test angewandt worden war. Zusätzlich war für die Tumorbegrenzung die Odds-Ratio errechnet worden, um zu ermitteln, ob die Tumorbegrenzung als diagnostisches Mittel zur Prüfung der Dignität eines Tumors herangezogen werden kann.

Die Grenzwerte für die Tumorgröße und die HEs in der nativen und in der KM-verstärkten CT wurden anhand von „receiver operating characteristics“ (ROC) Analysen berechnet, welche zudem eine Aussage über die „Area under the curve“ (AUC) ermöglichten.

4 Ergebnisse

4.1 Demographische Parameter

Insgesamt wurden 76 Patienten in diese Studie eingeschlossen. 51 Patienten wurden der Karzinom-Gruppe und 25 Patienten der Adenom-Gruppe zugeteilt.

4.1.1 Karzinom-Gruppe

Unter den Patienten der Karzinom-Gruppe waren 30 (59%) Frauen und 21 (41%) Männer. Das mediane Alter betrug 49 Jahre, wobei die Spannweite des Alters von 17 Jahren bis 79 Jahren reichte.

Jeder Patient mit einem NNR-CA hatte mindestens ein Erstsymptom. Insgesamt gab es 17 verschiedene Symptome, mit denen die Patienten erstmalig beim Arzt vorstellig wurden. Folgende Erstsymptomatik konnte bei den Patienten ermittelt werden: 18 Patienten stellten sich mit einem CS vor, 2 Patienten mit einer Virilisierung, 13 Patienten mit abdominellen Symptomen, 2 Patienten hatten eine tastbare Raumforderung, 16 Patienten litten an einer arteriellen Hypertonie, 15 Patienten wurden mit einer B-Symptomatik vorstellig, 5 Patienten litten unter allgemeinen Schmerzen, 2 Patienten hatten Ödeme und bei 3 Patienten wurde eine Hypokaliämie im Labor festgestellt. Die Symptome Diabetes Mellitus, Haarausfall, Hautdefekte, paraneoplastische Lungenembolie, Nephrolithiasis, Synkopen und Sehstörung traten jeweils nur einmal auf, sodass sie in der folgenden Grafik unter dem Item ‚andere‘ zusammengefasst werden (siehe Abb. 5).

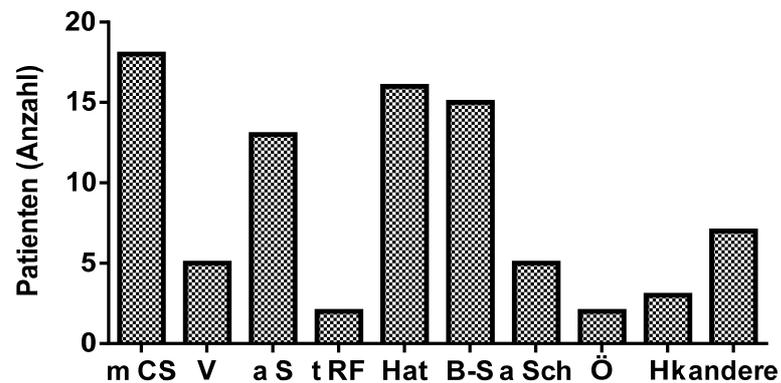


Abbildung 5: Erstsymptomatik der Karzinom-Gruppe (m CS = manifestes Cushing Syndrom; V = Virilisierung; a S = abdominelle Symptome; t RF = tastbare Raumforderung; H_{at} = arterielle Hypertonie; B-S = B-Symptomatik; a Sch = allgemeine Schmerzen; Ö = Ödeme; Hk = Hypokaliämie)

Zusätzlich wurden alle Patienten auf einen vorliegenden Hormonexzess getestet. Von 51 Patienten hatten 23 (45%) einen nachweisbaren Hormonexzess, dabei waren bei 21 Patienten die Glukokortikoide, bei 14 Patienten die Androgene/Steroidvorläufer, bei 3 Patienten das Östrogen und bei 6 Patienten die Mineralokortikoide erhöht (siehe Abb. 6). Bei einigen Patienten lagen auch mehrfache Autonomien gleichzeitig vor.

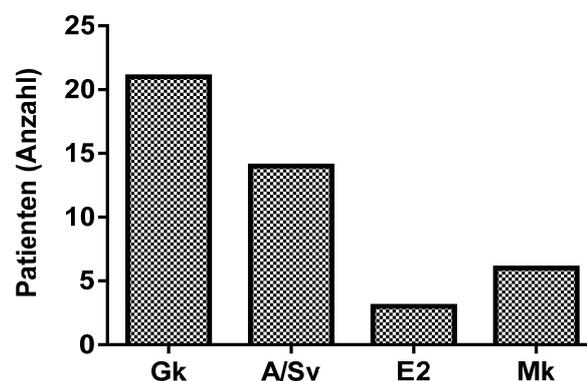


Abbildung 6: Hormonexzess der Karzinom-Gruppe (Gk = Glukokortikoide; A/Sv = Androgene/Steroidvorläufer; E2 = Östrogene; Mk = Mineralkortikoide)

Von 26 (51%) der 51 Patienten konnte der Weiss-Score erhoben werden. Kein Patient wies einen Weiss-Score von 1 auf. Allerdings wurde einem Patienten ein Weiss-Score von 2 zugeordnet. Der Tumor war trotz seines Weiss-Scores vom Referenzpathologen als NNR-CA identifiziert worden. Die Läsion war in der linken NN lokalisiert, inhomogen, unscharf und hatte eine Tumorgroße von 6 cm sowie eine Dichte von 41 HEs in der Nativ-CT. Der mediane Weiss-Score der Karzinom-Gruppe lag bei 6, wobei die Spannweite des Weiss-Scores von 2 bis 9 reichte. Von 20 der 29 Patienten verteilten sich jeweils 10 auf einen Weiss-Score von 4/5 bzw. 7/8 (siehe Abb. 7).

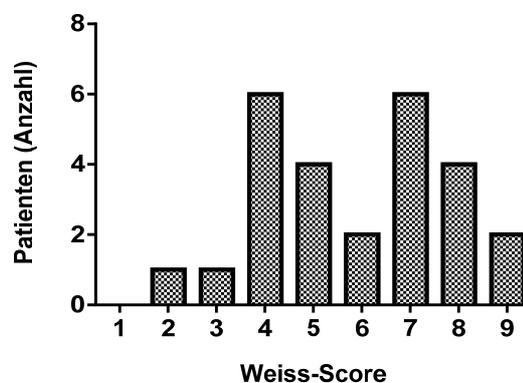


Abbildung 7: Weiss-Score der Karzinom-Gruppe

Des Weiteren ist von allen Patienten das Tumorstadium nach der ENSAT-Klassifikation ermittelt worden. Das mediane Tumorstadium der Patienten war das Tumorstadium III, wobei sich zwei Peaks abzeichneten. Der eine Peak lag bei Tumorstadium II mit 18 (35%) Patienten und der andere bei Tumorstadium IV mit 22 (43%) Patienten (siehe Abb. 8).

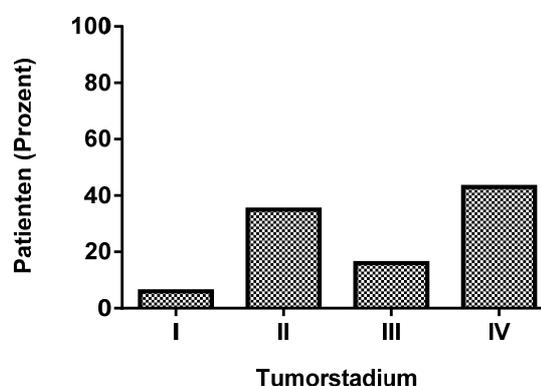


Abbildung 8: Tumorstadium der Karzinom-Gruppe nach der ENSAT-Klassifikation

Von 29 (57%) der 51 Patienten mit einem NNR-CA wurde der MIB-1 erhoben. Der mediane MIB-1 der Patienten dieser Studie lag bei 15%. Die Spannweite der MIB-1 Werte reichte von 5% bis 60% (siehe Abb. 9).

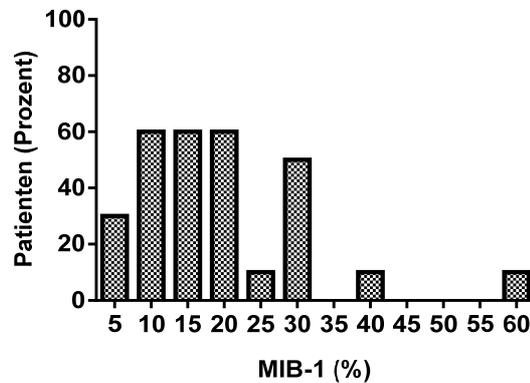


Abbildung 9: MIB-1 der Karzinom-Gruppe

Insgesamt konnten 35 Fernmetastasen bei 18 Patienten mit einem NNR-CA festgestellt werden. Dabei traten 12 (34%) Leber-, 11 (31%) Lymphknoten-, 10 (29%) Lungen- und 2 (7%) Skelettmetastasen auf (siehe Abb. 10). 10 Patienten hatten Fernmetastasen in mehreren Organsystemen, wobei 7 Patienten Lungen- und Lebermetastasen aufwiesen. Bei einem Patienten hatten die Metastasen Leber und Lymphknoten befallen. Bei einem weiteren Patienten konnten Skelett- und Lymphknotenmetastasen nachgewiesen werden. Ein Patient litt an Leber-, Lungen- und Skelettmetastasen.

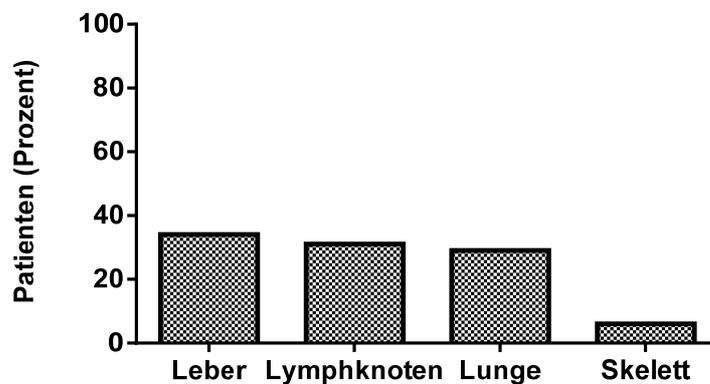


Abbildung 10: Fernmetastasen der Karzinom-Gruppe

4.1.2 Adenom-Gruppe

In die Adenom-Gruppe wurden 25 Patienten eingeschlossen. Unter diesen Patienten waren 12 (48%) Frauen und 13 (52%) Männer. Das mediane Alter lag bei 64 Jahren, wobei die Spannweite des Alters von 25 Jahren bis 85 Jahren reichte.

Bei 22 (88%) der 25 Patienten verursachte das jeweilige NN-AD keine Erstsymptomatik. Die benignen Tumore wurden bei einer diagnostischen Bildgebung zufällig entdeckt. 3 (12%) Patienten entwickelten ein klinisch manifestes CS und wandten sich auf Grund der entsprechenden Symptomatik an den behandelnden Arzt (siehe Abb. 11).

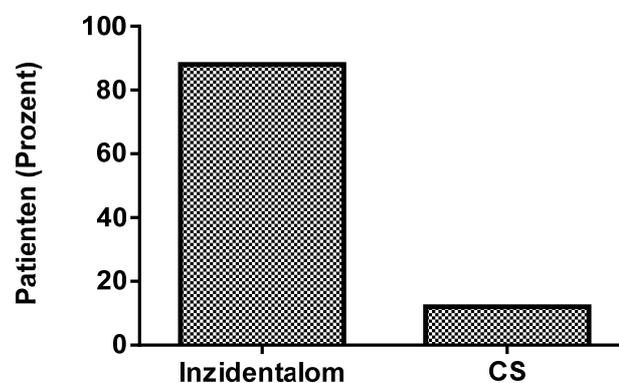


Abbildung 11: Erstsymptomatik der Adenom-Gruppe

Von den 25 Patienten mit einem NN-AD hatten 12 (52%) Patienten einen hormoninaktiven Tumor, 10 (40%) Patienten ein subklinisches CS und 3 (8%) Patienten ein klinisch manifestes CS (siehe Abb. 12).

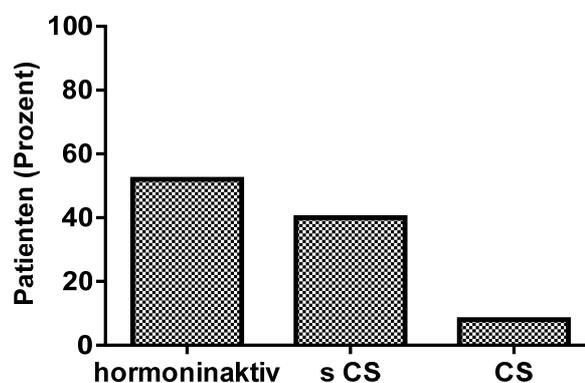


Abbildung 12: Hormonaktivität der Adenom-Gruppe (s CS = subklinisches Cushing-Syndrom)

4.1.3 Vergleich zwischen Karzinom- und Adenom-Gruppe

Mittels des exakten Fisher Tests wurde der Zusammenhang zwischen der Dignität des Tumors und dem Geschlecht der Patienten untersucht (siehe Abb. 13). Es konnte kein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden ($p=0.4634$).

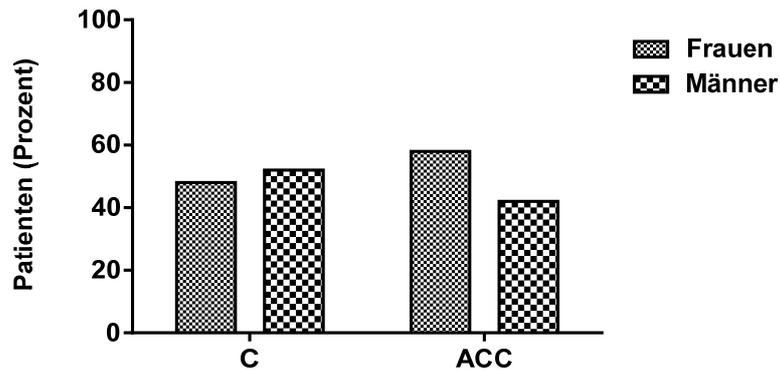


Abbildung 13: Vergleich der Geschlechtsverteilung zwischen der Adenom- und Karzinom-Gruppe (C = Adenom-Gruppe; ACC = Karzinom-Gruppe)

Im Vergleich beider Gruppen wurde der Zusammenhang zwischen dem medianen Alter der Patienten und der Dignität der Tumore mit Hilfe des Wilcoxon-Mann-Whitney-Tests untersucht (siehe Abb. 14). Dabei konnte festgestellt werden, dass sich das mediane Alter der Adenom- und Karzinom-Gruppe signifikant voneinander unterschied ($p=0.0013$). Das mediane Alter der Karzinom-Gruppe lag 15 Jahre unter dem der Adenom-Gruppe.

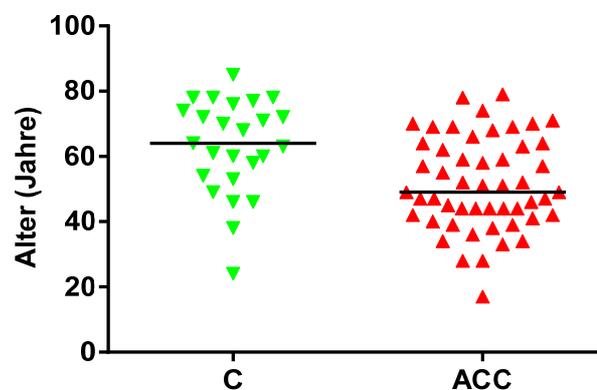


Abbildung 14: Vergleich der Altersverteilung zwischen der Adenom- und Karzinom-Gruppe (horizontale Linien: jeweiliger Median des Alters der C bzw. ACC)

4.2 Radiologische Parameter

4.2.1 Seitenlokalisierung

Sowohl die NNR-CAs als auch die NN-ADs waren zu 100% unilateral lokalisiert. Dabei hatten 15 (30%) Karzinome die rechte NN und 36 (70%) Karzinome die linken NN befallen. Von den 25 NN-ADs waren 9 (36%) Adenome in der rechten NN und 16 (64%) Adenome in der linken NN diagnostiziert worden. Insgesamt waren von 76 Tumoren 24 (32%) rechts und 52 (68%) links lokalisiert (siehe Abb. 15). Die Seitenlokalisierung der NNR-CAs wurde mit Hilfe des exakten Fisher Tests analysiert, dabei wurde das Signifikanzniveau knapp verfehlt ($p=0.07$). Die gemeinsame Betrachtung von NN-ADs und NNR-CAs ergab allerdings einen signifikanten Unterschied in der Seitenlokalisierung ($p=0.03$).

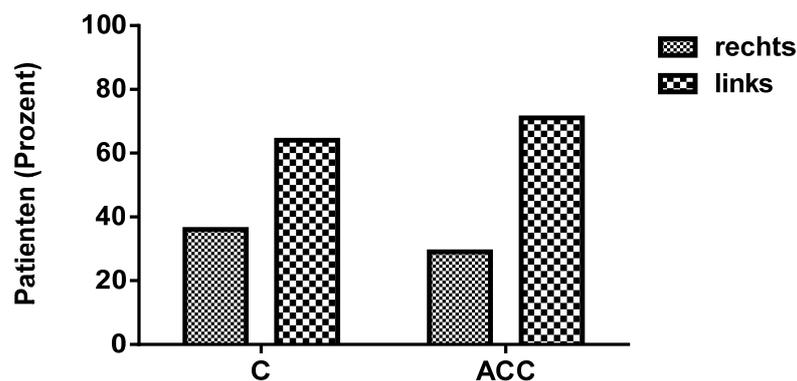


Abbildung 15: Seitenlokalisierung der Tumore in der Adenom- und Karzinom-Gruppe

4.2.2 Tumorgröße

Von allen Probanden wurde während der radiologischen Auswertung der CT-Bilder die Tumorgröße bestimmt. Die mediane Tumorgröße der Karzinome lag bei 9 cm, wobei der kleinste Tumor 2 cm groß war und der größte Tumor 20 cm. Die mediane Tumorgröße der Adenome lag bei 4 cm. Die kleinste NN-Läsion war 2 cm groß und die größte NN-Läsion 7,5 cm. Die mediane Tumorgröße der Karzinome lag 5 cm über der medianen Tumorgröße der Adenome (siehe Abb. 16). Die einzelnen

Tumorgrößen der Karzinome und Adenome wurden einander gegenübergestellt und miteinander verglichen. Daraus ergab sich mittels des Wilcoxon-Mann-Whitney-Tests, dass die Karzinome signifikant größer waren als die Adenome ($p < 0.0001$).

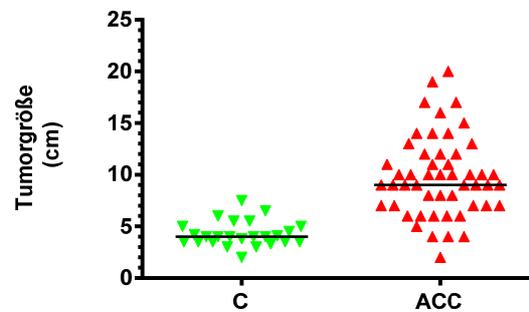


Abbildung 16: Tumorgrößen in der Adenom- und Karzinom-Gruppe (horizontale Linien: jeweiliger Median der Tumorgröße der C bzw. ACC)

Zusätzlich wurden die Tumore in drei Gruppen unterteilt: Tumore < 3 cm, Tumore 3-5 cm und Tumore > 5 cm. In der Karzinom-Gruppe war 1 (2%) Tumor kleiner als 3 cm, 4 (8%) Tumore lagen zwischen 3 cm und 5 cm und 46 (90%) Tumore waren größer als 5 cm. In der Adenom-Gruppe waren 3 (12%) Tumore kleiner als 3 cm, 17 (68%) Tumore lagen zwischen 3 cm und 5 cm und 5 (20%) Tumore waren größer als 5 cm (siehe Abb. 17).

Mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests wurde der Zusammenhang zwischen der Tumorgröße und der Dignität untersucht. Hierbei konnte kein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden ($p < 0.0001$).

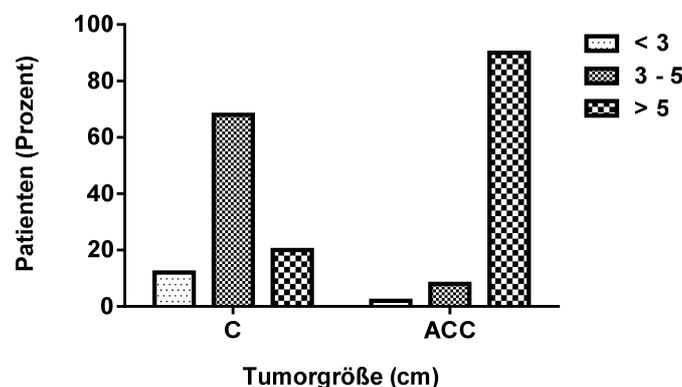


Abbildung 17: Einteilung der Tumorgrößen der Adenom- und Karzinom-Gruppe

Nach der Durchführung einer ROC-Analyse (siehe Abb. 18), bei der eine Mindestsensitivität von 95% zur Feststellung eines Karzinoms gewählt wurde, ergab sich für die Tumorgröße ein Grenzwert von 3,9 cm zur Identifizierung eines NNR-CA (Sensitivität 98%, Spezifität 40%, AUC 0,93, $p < 0.0001$). Ein Karzinom wäre bei dieser Festlegung übersehen worden. Es war scharf begrenzt, unilateral, inhomogen in seiner Struktur und hatte eine Dichte von 34 HEs im Nativ-CT. Legt man den Grenzwert auf 5 cm fest, fällt die Sensitivität auf 90% ab und die Spezifität steigt auf 80%. Bei einer Grenzwertfestlegung auf 6 cm fällt die Sensitivität auf 80% ab und die Spezifität steigt auf 92%. Die Ergebnisse der ROC-Analyse sind in Tabelle 1 festgehalten.

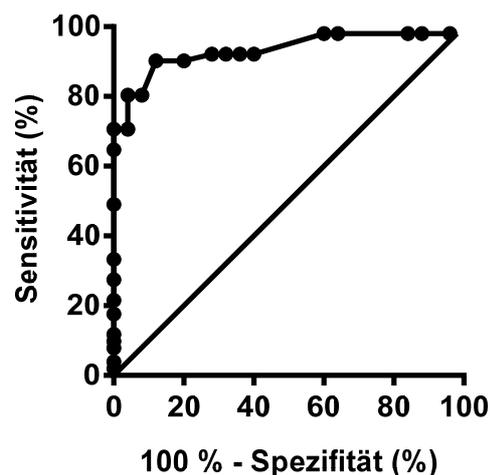


Abbildung 18: ROC-Analyse der Tumorgrößen der Adenom- und Karzinom-Gruppe (Winkelhalbierende: AUC=50%)

Tabelle 1: Ergebnisse der ROC-Analyse der Tumorgrößen

Grenzwert (cm)	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	AUC	Signifikanzniveau
3.9	98	40	0.93	$p < 0.0001$
5	90	80		
6	80	92		

4.2.3 Tumorbegrenzung

Bei allen Patienten wurde in der radiologischen Analyse der CT-Bilder die Tumorgrenze beschrieben (siehe Abb. 19). Dabei wurde zwischen einer scharfen und einer unscharfen Tumorgrenze unterschieden. In der Karzinom-Gruppe wurde die Tumorgrenze bei 51 Auswertungen 28 (55%) mal als scharf und 23 (45%) mal als unscharf beschrieben. In der Adenom-Gruppe wurde die Tumorgrenze 21 (84%) mal als scharf und 4 (16%) mal als unscharf beschrieben. Der statistische Vergleich der Tumorbegrenzung beider Gruppen durch den exakten Fisher Test zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen der Karzinom- und der Adenom-Gruppe, wobei sich die Odds-Ratio auf 4.3 für die Karzinom-Gruppe mit unscharfer Tumorgrenze belief (Sensitivität 45.1%, Spezifität 84%). Die Tumorbegrenzung ist nach den Ergebnissen dieser Studie ein signifikantes Unterscheidungsmerkmal zwischen einem Karzinom und einem Adenom ($p=0.0206$).

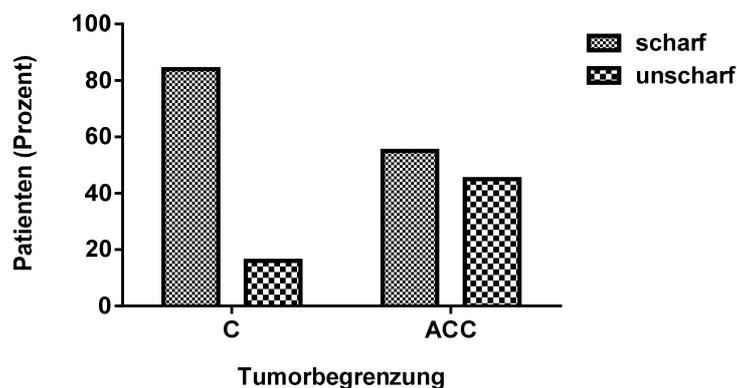


Abbildung 19: Tumorbegrenzung der Adenom- und Karzinom-Gruppe

4.2.4 Tumorform

Im Zuge der radiologischen Auswertung wurde sowohl bei der Karzinom-Gruppe als auch bei der Adenom-Gruppe die Tumorform beschrieben. Dabei wurde zwischen einer erhaltenen Form der NN und einer nicht erhaltenen Form der NN unterschieden. Die natürliche anatomische Form der NN war in beiden Gruppen bei keinem Patienten erhalten geblieben. Jeder Tumor, unabhängig davon, ob es sich

um ein Karzinom oder ein Adenom handelte, veränderte die natürliche anatomische Form der NN in der computertomographischen Darstellung.

4.2.5 Homogenität der Tumore

Die Struktur der Tumore stellte sich bei der radiologischen Auswertung unterschiedlich dar, sodass hierbei zwischen einer homogenen und einer inhomogenen Struktur unterschieden worden ist. Alle 51 (100%) Karzinome stellten sich als inhomogen dar. In der Adenom-Gruppe waren von 25 NN-ADs 14 (56%) homogen und 11 (44%) inhomogen in ihrer Struktur. Die Auswertung zeigte, dass die Homogenität der Tumore ein signifikanter Parameter für die Unterscheidung zwischen benignen und malignen Tumoren ist ($p < 0.0001$, siehe Abb. 20), wobei sich die Odds-Ratio auf 130 für NNR-CA mit inhomogener Struktur belief (Sensitivität 100%, Spezifität 56%).

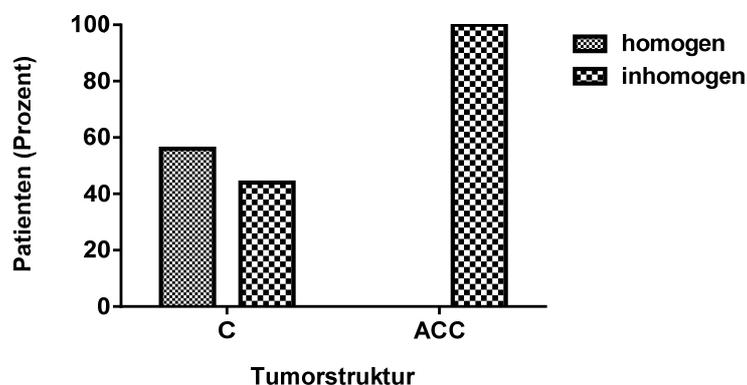


Abbildung 20: Tumorstruktur der Adenom- und Karzinom-Gruppe

4.2.6 Hounsfield-Einheiten

In der Karzinom-Gruppe lag der Median der gemessenen HEs in der Nativ-CT bei 34 HEs, wobei der kleinste Wert bei 14 HEs und der größte Wert bei 74 HEs lag. In der Adenom-Gruppe lag der Median der im Nativ-Bild gemessenen HEs bei 5 HEs. Die Spanne der HEs reichte von -13 HEs bis 40 HEs (siehe Abb. 21). Mit Hilfe des Wilcoxon-Mann-Whitney-Tests wurde der Zusammenhang zwischen den Medianen

der gemessenen HEs in der Nativ-CT und der Dignität der Tumore untersucht. Beide Gruppen unterschieden sich signifikant voneinander ($p < 0.0001$).

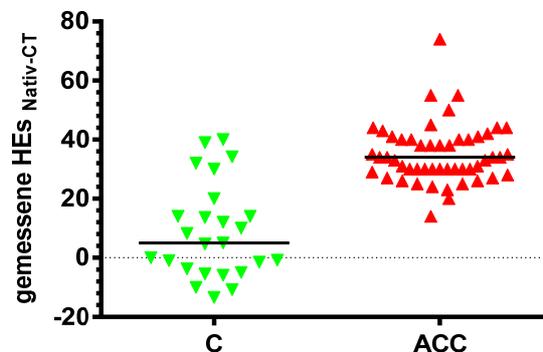


Abbildung 21: HEs der Adenom- und Karzinom-Gruppe in der Nativ-CT (horizontale Linien: jeweiliger Median der gemessenen HEs der C bzw. ACC)

Bei den gemessenen HEs der Karzinom-Gruppe in der KM-verstärkten CT lag der Median bei 90 HEs, wobei die Spanne der Werte von 42 HEs bis 380 HEs reichte. Bei der Adenom-Gruppe lag der Median der gemessenen HEs in der KM-verstärkten CT bei 70 HEs. Die Spanne der gemessenen Werte reichte von 22 HEs bis 547 HEs (siehe Abb. 22). Wieder wurde mit Hilfe des Wilcoxon-Mann-Whitney-Tests der Zusammenhang zwischen den gemessenen HEs in der KM-verstärkten CT und der Dignität der Tumore untersucht. Auch hier konnte ein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden ($p = 0.003657$).

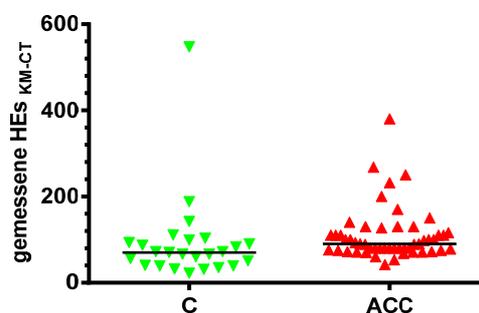


Abbildung 22: HEs der Adenom- und Karzinom-Gruppe in der KM-verstärkten CT (horizontale Linien: jeweiliger Median der gemessenen HEs der C bzw. ACC)

Eine ROC-Analyse, bei der eine Mindestsensitivität von 95% zur Feststellung eines Karzinoms gewählt wurde, ergab für die gemessenen HEs in der Nativ-CT einen optimalen Grenzwert von 21 HEs zur Identifizierung eines NNR-CA (Sensitivität 96.1%, Spezifität 80%, AUC 0.89, $p < 0.0001$, siehe Abb. 23, siehe Tabelle 2). Zwei Karzinompatienten wären bei einer Grenzwertfestlegung von 21 HEs durch den diagnostischen Test fälschlicherweise als gesund klassifiziert worden. Ihre Tumorgrößen lagen bei 5 und 6 cm. Beide NNR-CAs hatten eine inhomogene Tumorstruktur, allerdings eine scharfe Tumorbegrenzung.

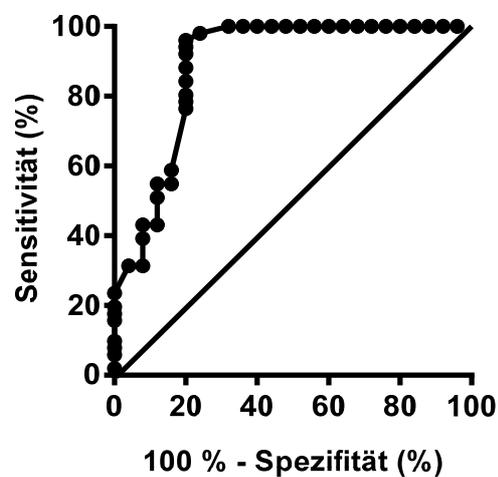


Abbildung 23: ROC-Analyse der HEs in der Nativ-CT (Winkelhalbierende: AUC=50%)

Weiterhin ergaben die Analysen der vorliegenden Daten für den international anerkannten Grenzwert von 10 HEs eine Sensitivität zur Feststellung eines NNR-CA von 100% und eine Spezifität von 58%. Wählt man einen Grenzwert von 13.9 HEs, erhält man ebenfalls eine 100%ige Sensitivität zur Feststellung eines NNR-CA und eine Spezifität von 68%.

Tabelle 2: Ergebnisse der ROC-Analyse der HEs in der Nativ-CT

Grenzwert (HE)	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	AUC	Signifikanzniveau
21	96.1	80	0.89	p<0.0001
10	100	58		
13.9	100	68		

Die ROC-Analyse der gemessenen HEs in der KM-verstärkten CT beider Gruppen, bei der eine Mindestsensitivität von 95% zur Feststellung eines Karzinoms gewählt wurde, ergab einen optimalen Grenzwert von 58 HEs zur Unterscheidung eines Karzinoms von einem Adenom (Sensitivität 96.1%, Spezifität 36%, AUC 0.71, p<0.05, siehe Abb. 24).

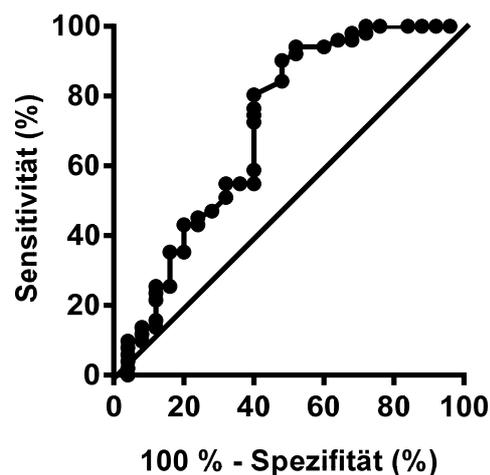


Abbildung 24: ROC-Analyse der HEs in der KM-verstärkten CT (Winkelhalbierende: AUC=50%)

Gemessene HEs von >39.5 in der Nativ-CT sowie gemessene HEs von >194 in der KM-verstärkten CT wiesen in hohem Maße auf ein NNR-CA hin (Sensitivität 31.4% bzw. 9.8%, Spezifität jeweils 96%).

Zusammenfassend wurden die Ergebnisse der Adenom- und der Karzinom-Gruppe in den folgenden Tabellen 3 und 4, gruppiert nach dem maximalen Tumordurchmesser des jeweiligen Tumors, aufgelistet.

Tabelle 3: Beziehungen zwischen dem maximalen Tumordurchmesser und den anderen Tumorcharakteristika in der Adenom-Gruppe

Tumorcharakteristika	maximaler Tumordurchmesser (cm)			
	Insgesamt	≤ 3	3.1 - 5	≥ 5
Anzahl der Tumore	25	3	17	5
Alter (Jahre)				
21-30	1	-	1	-
31-40	1	-	1	-
41-50	3	-	1	2
51-60	5	1	3	1
61-70	5	1	3	1
71-80	9	1	7	1
81-90	1	-	1	-
Geschlecht				
Frauen	12	1	10	1
Männer	13	2	7	4
Erstsymptomatik				
Inzidentalom	22	3	15	4
CS	3	-	2	1
Hormonexzess	-			
Hormoninaktiv	12	2	8	2
Subklinisches CS	10	1	7	2
Klinisch manifestes CS	3	-	2	1
Seitenlokalisierung				
Rechts	9	1	5	3
Links	16	2	12	2
Lateralität				
Unilateral	25	3	17	5
Bilateral	-	-	-	-
Tumorbegrenzung				
Scharf	21	2	14	5
Unschärf	4	1	3	-
Tumorform				

Erhalten	-	-	-	-
Nicht erhalten	25	3	17	5
Tumorstruktur				
Homogen	14	2	8	4
Inhomogen	11	1	9	1
HE (Nativ-CT)				
Durchschnittswerte				
-20-(-11)	2	-	2	-
-10-0	8	-	6	2
1-20	10	3	4	3
21-30	3	-	3	-
31-40	2	-	2	-

Tabelle 4: Beziehungen zwischen dem maximalen Tumordurchmesser und den anderen Tumorcharakteristika in der Karzinom-Gruppe

Tumorcharakteristika	Maximaler Tumordurchmesser (cm)					
	insgesamt	≤ 6	6.1 - 9	9.1 - 12	12.1 - 15	≥ 15.1
Anzahl der Tumore	51	10	16	14	6	5
Alter (Jahre)						
11-20	1	-	-	-	-	1
21-30	2	-	-	1	-	1
31-40	8	1	2	4	1	-
41-50	15	1	3	5	3	3
51-60	8	1	3	3	1	-
61-70	10	4	4	1	1	-
71-80	7	3	4	-	-	-
Geschlecht						
Frauen	30	7	12	8	3	-
Männer	21	3	4	6	3	5
Erstsymptomatik						
CS	18	4	9	4	1	-
Virilisierung	2	1	1	-	-	-

Abdominelle Symptome	13	2	5	3	-	3
Tastbare Raumforderung	2	-	-	-	2	-
Arterielle Hypertonie	16	2	6	5	-	3
B-Symptomatik	15	2	5	4	2	2
Andere	17	2	5	5	3	2
Hormonexzess						
Glukokortikoide	21	5	7	5	1	3
Androgene/ Steroidvorläufer	14	3	7	1	2	1
Östrogene	3	-	2	-	-	1
Mineralkortikoide	6	1	3	1	1	-
Weiss-Score						
1	-	-	-	-	-	-
2	1	1	-	-	-	-
3	1	-	1	-	-	-
4	6	2	1	3	-	-
5	4	1	-	3	-	-
6	2	-	2	-	-	-
7	6	1	3	1	1	-
8	4	-	-	2	1	1
9	2	-	-	-	1	1
Tumorstadium						
I	3	3	-	-	-	-
II	18	1	7	7	1	2
III	8	1	2	1	2	2
IV	22	5	7	6	3	1
MIB-1 (%)						
5	3	1	1	1	-	-
10	6	-	3	2	1	-
15	6	-	2	1	1	2
20	6	1	-	4	1	-

25	1	-	1	-	-	-
30	5	3	-	2	-	-
35	-	-	-	-	-	-
40	1	-	1	-	-	-
45	-	-	-	-	-	-
50	-	-	-	-	-	-
55	-	-	-	-	-	-
60	1	-	-	-	1	-
Fernmetastasen						
Lunge	10	2	3	3	-	2
Skelett	2	-	1	-	1	-
Leber	12	2	4	3	1	2
Lymphknoten	11	-	3	3	3	2
Seitenlokalisation						
Rechts	15	3	5	4	1	2
Links	36	7	11	10	5	3
Lateralität						
Unilateral	51	10	16	14	6	5
Bilateral	-	-	-	-	-	-
Tumorbegrenzung						
Scharf	28	6	8	7	4	3
Unscharf	23	4	8	7	2	2
Tumorform						
Erhalten	51	10	16	14	6	5
Nicht erhalten	-	-	-	-	-	-
Tumorstruktur						
Homogen	51	10	16	14	6	5
Inhomogen	-	-	-	-	-	-
HE (Nativ-CT)						
Durchschnittswerte						
0-20	1	1	-	-	-	-
21-30	18	4	6	5	3	-
31-40	19	2	6	4	2	5

41-50	10	2	4	4	-	-
51-60	2	1	-	-	1	-
61-70	0	-	-	-	-	-
71-80	1	-	-	1	-	-

Unter dem Item ‚Andere‘ sind die Symptome allgemeine Schmerzen, Ödeme, Hypokaliämie, Diabetes Mellitus, Haarausfall, Hautdefekte, paraneoplastische Lungenembolie, Nephrolithiasis, Synkopen und Sehstörung zusammengefasst. Die teilweise niedrigere bzw. höhere Fallzahl bei einzelnen Parametern erklärt sich dadurch, dass keine bzw. mehrere Informationen zu diesen Faktoren vorlagen.

5 Diskussion

5.1 Radiologische Einzelparameter

Bei der Beurteilung einer unklaren NN-Raumforderung wird im Wesentlichen die radiologisch gemessene TumorgroÙe neben der radiologischen Erscheinungsform der NN-Läsion herangezogen. Sie ist einer der besten Indikatoren für das Vorliegen von Malignität. Hierbei können Tumore, die <1 cm groß sind, diagnostisch vernachlässigt werden. Raumforderungen mit einer Größe zwischen 3 cm und 6 cm liegen in einem diagnostischen Graubereich. Hier gibt es keine klaren Richtlinien für die Diagnostik und die Behandlung des Tumors, weswegen diese Tumore alle 3 bis 12 Monate einem Follow-up unterzogen werden sollten (*Allolio u. Fassnacht et al. 2006*). Der NIH-Consensus-Konferenz zufolge sind Tumore mit einer Größe von mehr als 6 cm im Durchmesser hoch verdächtig auf Malignität und sollten umgehend reseziert werden (*NIH-State-of-science-art-statement 2002*). *Terzolo et al. (1997)* veröffentlichten eine Studie mit einer Kohorte von 210 Inzidentalomen, in der festgestellt wurde, dass man bei einem Schwellenwert von 5 cm mit einer Sensitivität von 93% und einer Spezifität von 63% ein NNR-CA von einer anderen NN-Raumforderung unterscheiden kann. Die relativ niedrige Spezifität dieser Studie resultiert aus der Tatsache, dass andere Nicht-Adenome, wie z.B. Metastasen oder Phäochromozytome, häufig ebenfalls eine TumorgroÙe von >6 cm besitzen. Eine zusammenfassende Analyse mehrerer Studien von *Copeland (1983)* ergab sogar, dass 105 (92%) von 114 NNR-CAs eine TumorgroÙe von über 6 cm hatten. *Zhang et al. (2012)* bestätigten diese Aussage. Von 41 untersuchten Patienten mit einem NNR-CA hatten 38 (93%) Patienten eine TumorgroÙe >6 cm. Die durchschnittliche TumorgroÙe der Patienten der genannten Studie lag bei 11 ± 4 cm.

Das in der vorliegenden Studie untersuchte Patientenkollektiv ist in seiner TumorgroÙe mit den Angaben in der Literatur vergleichbar. 19 (76%) von 25 Patienten mit einem Adenom hatten eine TumorgroÙe zwischen 3 und 5 cm. Die mediane TumorgroÙe der Adenome lag bei 4 cm und somit in dem von *Allolio u. Fassnacht (2006)* beschriebenen diagnostischen Graubereich. Laut den Studien von *Copeland (1983)* und *Zhang et al. (2012)* waren die NNR-CA in 92% bzw. 93% der

Fälle >6 cm. In der vorliegenden Studie hatten 46 (90%) von 51 Patienten ein Karzinom >5 cm, was mit den Ergebnissen der genannten Studien vergleichbar ist. Zusätzlich konnte festgestellt werden, dass die mediane Tumorgröße der Karzinome dieser Studie um 5 cm größer ist als die mediane Tumorgröße der Adenome, was die Festlegungen der NIH-Consensus-Konferenz bestätigt (*NIH-State-of-science-art-statement 2002*). Der in dieser Studie vorgeschlagene Grenzwert von 3.9 cm unterscheidet sich deutlich von dem von *Terzolo et al. (1997)* vorgeschlagenen Grenzwert von 5 cm. Obwohl der Grenzwert unserer Studie im Vergleich zu *Terzolo et al. (1997)* sensitiver ist, fällt er in der Spezifität deutlich ab. Allerdings zeigen die Daten der vorliegenden Studie auch, dass man bei einer Grenzwertfestlegung von 3.9 cm nur einen Patienten der untersuchten Kohorte nicht als NNR-CA identifiziert hätte, währenddessen es bei einem Grenzwert von 5 cm 5 Patienten gewesen wären, was ungefähr 10% der Karzinome dieser Studie ausmacht. Bei einer Grenzwertfestlegung von 6 cm wären es sogar 10 Patienten gewesen, die fälschlicherweise als gesund diagnostiziert worden wären.

Es wird deutlich, dass man allein anhand der Tumorgröße nicht mit absoluter Sicherheit zwischen einer benignen und malignen Raumforderung unterscheiden kann, weshalb weitere radiologische oder klinische Parameter in die Entscheidung einbezogen werden müssen. Zusätzlich stellt sich die Frage, warum NNR-CAs bei ihrer Entdeckung eine Tumorgröße >5 cm haben. Die Ursachen hierfür könnten vielfältig sein. Die späte Diagnosestellung eines NNR-CA mag genauso dafür verantwortlich sein wie ein extrem schnelles Tumorstadium. Zur Beantwortung dieser Fragen sind weitere Studien notwendig. Sollten NNR-CAs in Zukunft früher und daher mit einer kleineren Tumorgröße diagnostiziert werden, könnte die Wertigkeit der Tumorgröße als Unterscheidungskriterium zwischen NN-ADs und NNR-CAs nachlassen.

Die Bestimmung der HEs in der Nativ-CT ist wiederholt als gutes Verfahren zum Ausschluss einer malignen Raumforderung beschrieben worden und dient neben der Tumorgröße als wichtigster Parameter zur Identifizierung einer NN-Läsion (*Boland et al. 1998*). Eine zusammenfassende Analyse mehrerer Studien von *Boland et al. (1998)* ergab, dass ein „Cut-off-Point“ von 10 HEs maligne Läsionen mit einer Sensitivität von 98% nachweist. Die Spezifität lag in dieser Studie bei 71%. Der „Cut-off-Point“ von 10 HEs wird heute als Standardschwellenwert für die Unterscheidung eines fettreichen Adenoms gegenüber einer malignen NN-Läsion in der Nativ-CT

genutzt (*Boland et al. 2008*). Eine Einschränkung in der dem Autor bekannten Literatur ist, dass die meisten Studien auf Grund der Seltenheit der Entität nur wenige Patienten mit einem NNR-CA und einer CT einschließen konnten. So konnten *Boland et al. (1996)* in ihrer zusammenfassenden Analyse zwar 223 maligne Tumore einschließen, aber nur 22 NNR-CAs. Die Studie von *Korobkin et al. (1996)* umfasste 135 NN-Raumforderungen, darunter waren 4 NNR-CAs. Die einzige dem Autor bekannte Studie mit einer ähnlichen Anzahl von NNR-CAs und einer CT ist die von *Zhang et al. (2012)* mit 41 NNR-CAs. Allerdings wurde die Frage nach dem Schwellenwert in der Nativ-CT in dieser Studie nicht beleuchtet. In der vorliegenden Studie konnte nachgewiesen werden, dass der Median der gemessenen HEs der Karzinome in der Nativ-CT signifikant über dem Median der Adenome lag (Differenz: 29 HEs). Dieses Ergebnis bestätigt die Studie von *Lee et al. (1991)*, in der bereits festgestellt worden ist, dass man mittels CT-Dichtemessung signifikant zwischen benignen und malignen Tumoren unterscheiden kann und dass benigne Läsionen eine signifikant geringere Dichte haben als maligne Läsionen. Die Ergebnisse der hier untersuchten Daten ergaben einen diagnostischen Grenzwert von 21 HEs (Sensitivität 96.1%, Spezifität 80%), unter Berücksichtigung einer Sensitivität >95%, etwa dem Mittelwert plus zwei Standardabweichungen („standard deviation“ (SD)) entsprechend, wie für diagnostische Parameter üblich. Der ermittelte Grenzwert von 21 HEs unterscheidet sich von dem von *Boland et al. (1998)* ermittelten Grenzwert von 10 HEs, da er bei einer leichten Abnahme der Sensitivität eine höhere Spezifität besitzt. Ein Grenzwert von 13,9 HE erhöht die Sensitivität in unserem Kollektiv auf 100%, wobei die Spezifität deutlich abfällt (68%). Patienten mit HEs zwischen 13,9 und 21 HEs sollten also besonders sorgfältig bezüglich weiterer Hinweise für ein NNR-CA untersucht werden.

Eine Dichte von >39,5 HEs deutet mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit auf ein NNR-CA hin. Die Ergebnisse bestätigen, dass man mittels der gemessenen HEs in der Nativ-CT signifikant zwischen einer benignen und malignen NN-Raumforderung unterscheiden kann.

Um die Dignität einer NN-Raumforderung innerhalb des Grenzwertbereiches zu klären, können noch weitere radiologische Parameter wie die Tumorbegrenzung oder die Homogenität des Tumors genutzt werden. In der CT stellen sich NN-ADs laut *Boland et al. (2008)* zumeist als rundliche und weitestgehend homogene Läsionen dar, die zur Umgebung hin scharf begrenzt sind. Verkalkungen sowie Nekrosen sind

bei NN-ADs in den seltensten Fällen anzutreffen, obwohl die Häufigkeit regressiver Veränderungen mit Größe der Adenome zunimmt. Trotzdem sprechen nekrotische Areale in einer NN-Raumforderung eher für einen malignen Prozess. Demgegenüber wurde das NNR-CA in der CT von *Korobkin et al. (1996, 1998)* als inhomogene Struktur mit regressiven Veränderungen wie Einblutungen oder Nekrosen beschrieben. Verkalkungen seien in 20% bis 50% der Fälle zu finden. Die Peripherie der Tumore zeige nach KM-Gabe rasch ein ansteigendes, inhomogenes Enhancement. Die Grenzen eines NNR-CA stellen sich laut der Autoren häufig unscharf dar.

In der vorliegenden Studie unterschieden sich die Patienten mit einer adenomatösen Raumforderung in ihrem radiologischen Erscheinungsbild kaum von den in der Literatur beschriebenen radiologischen Erscheinungsmerkmalen. 84% der Adenome hatten einen scharfen Tumorrand. Dieses Ergebnis deckt sich mit den Erkenntnissen von *Boland et al. (2008)*. Bei der Tumorbegrenzung der Karzinome kommt der Autor dieser Studie allerdings zu unterschiedlichen Ergebnissen. Im Gegensatz zu dem Postulat von *Boland et al. (2008)* waren 55% der Karzinome dieser Studie in der CT-Analyse scharf begrenzt. Bei der Untersuchung von *Zhang et al. (2012)* waren sogar 71% der NNR-CAs scharf begrenzt. Trotzdem ist die Tumorbegrenzung laut unserer Daten ein statistisch signifikanter Parameter zur Unterscheidung zwischen einer benignen und einer malignen Läsion. Weitere Unterschiede zur Literatur konnten in der Tumorstruktur der Adenome festgestellt werden. *Korobkin et al. (1996, 1998)* postulierten, dass NNR-CAs meistens eine inhomogene Struktur aufweisen, während sich NN-ADs häufig als eine homogene Raumforderung in der CT präsentierten. In der vorliegenden Studie hatten 14 (56%) von 25 Adenomen eine homogene Tumorstruktur und 11 (44%) von 25 Adenomen eine inhomogene Struktur. Die NNR-CAs waren in ihrer Struktur immer inhomogen. Laut den Ergebnissen der vorliegenden Studie ist die Homogenität trotzdem ein signifikantes Unterscheidungsmerkmal zwischen benignen und malignen Tumoren.

In einer von *Hutter Jr u. Kayhue (1966)* veröffentlichten Studie wurde das erste Mal festgestellt, dass das NNR-CA etwas häufiger in der linken NN lokalisiert ist als in der rechten. In dieser Studie wurde bei 162 Patienten mit einem NNR-CA 62 (51%) mal ein Tumor in der linken NN-Rinde gefunden. *Wooten u. King (1993)* kamen zu einem ähnlichen Ergebnis. Bei der Analyse von 1891 Patienten mit einem NNR-CA war bei 766 (52.8%) Patienten die linke NN befallen. Die letzte dem Autor bekannte Studie

mit Ergebnissen zur Seitenlokalisation des NNR-CA ist die von *Bilimoria et al. (2008)*. In dieser Studie wurden 3982 Patienten mit einem NNR-CA eingeschlossen. 1976 (49.6%) Patienten hatten einen Befall der linken NN, während bei 1643 (41.3%) Patienten die rechte NN betroffen war. 45 (1.1%) Patienten hatten einen bilateralen Befall der NNs. Das deutsche NKR bestätigte diese Studien durch eine Analyse der eigenen Datenbank, wobei von 603 untersuchten Patienten 55% ein NNR-CA in der linken NN aufwiesen (<http://nebennierenkarzinom.de>). Die angeführten Studien unterstreichen die nicht signifikanten Ergebnisse ($p=0.07$) der vorliegenden Studie, in der 70% der NNR-CAs in der linken NN lokalisiert waren. Die Betrachtung aller untersuchten Tumore ergab, dass die linke NN signifikant ($p=0.03$) häufiger befallen war als die rechte. In der Zukunft durchgeführte weiterführende Untersuchungen werden möglicherweise die endgültige Bedeutung dieser Beobachtung klären.

Da die Abgrenzung eines nicht fettreichen Adenoms von einer malignen Läsion in der Nativ-CT nicht immer eindeutig zu beurteilen ist, werden alternative radiologische Bildgebungen eingesetzt, so z.B. die Histogrammanalyse. Bei diesem Verfahren wird die Häufigkeit der Dichten innerhalb der ROI analysiert. Man will damit die Notwendigkeit eines Nativ-Scans umgehen und aus der arteriellen Phase einer Spiral-CT ein Adenom nachweisen. Der Nachweis negativer Pixel soll, laut dieser Postulate, beweisend für ein Adenom sein. Mittlerweile haben andere Forschungsgruppen allerdings festgestellt, dass die meisten Nicht-Adenome, z.B. Phäochromozytome und Malignome, negative Pixel enthalten (*Remer et al. 2006*). Die Histogramm-Analyse ist deswegen allerdings nicht wertlos, denn es konnte gezeigt werden, dass durch die Einführung eines Schwellenwertes von 10% negativer Pixel innerhalb der ROI am Nativ-Scan ein Adenom mit einer Spezifität von 100% diagnostiziert werden kann. Die Sensitivität lag hierbei bei 85% (*Ho et al. 2008*). Eine weitere alternative Darstellungsmöglichkeit eines unklaren NN-Befundes ist der Einsatz der MRT. Wie die CT nutzen auch die kernspintomographischen Methoden den hohen Fettgehalt der Adenome aus. Der Nachweis erfolgt hierbei mit Hilfe der unterschiedlichen Präzessionsfrequenz von Fett und Wasserprotonen. Während sich in der „in-phase“ beide Signale zu einem Zeitpunkt addieren, kommt es in der „opposed-phase“ zu einem anderen Zeitpunkt zur Subtraktion der Signale von Fett und Wasserprotonen. So kann eine T1-gewichtete Doppelsequenz ein In-phase-Bild und ein Opposed-phase-Bild generieren. Die Signalintensität der NN-Raumforderung kann so auf dem In-phase-Bild mit einem Vergleichsgewebe (z.B.

Milz oder Muskel) verglichen werden. Ein Adenom bzw. ein relevanter Fettanteil ist laut dieser Postulate bewiesen, wenn es auf dem Opposed-phase-Bild zu einem deutlichen Signalabfall kommt. Der Vorteil dieser Methode sei, dass der subjektive Eindruck des Radiologen vollkommen ausreiche, um die Diagnose sichern zu können. Zusätzlich besteht keine Strahlenbelastung für den Patienten. Fettarme Adenome mit einer CT-Dichte von mehr als 10 HEs können demnach mit dem „chemical-shift-imaging“ mit einer Sensitivität von 67% und einer Spezifität von 100% diagnostiziert werden (*Haider et al. 2004*). Es herrschen Diskussionen darüber, welches der beiden Testverfahren (MRT/CT) mit einer höheren Sensitivität und Spezifität einhergeht. Laut einer Studie von *Israel et al. (2004)* macht es in der Diagnostik von fettreichen Adenomen keinen Unterschied, für welches Verfahren man sich entscheidet, wohingegen bei der Diagnostik von fettarmen Adenomen die MRT mit einer sensitiveren und spezifischeren Weichteilauflösung Vorteile gegenüber der CT habe. *Haider et al. (2004)* wiesen allerdings in ihrer Studie darauf hin, dass das „chemical-shift-imaging“ nur bei NN-Läsionen mit Nativ-CT-Werten von mehr als 30 HEs einzusetzen sei. Wieder andere Studien halten beide Verfahren für gleichwertig (*Outwater et al. 1995, Yip et al. 2010*). Im klinischen Alltag wird international wohl vorzugsweise die CT-Diagnostik genutzt (*Dunnick u. Korobkin 2002, Korobkin 2000, Park et al. 2007*). Sie ist als Untersuchungsmethodik einfacher und für kardiovertierte, schwer adipöse und klaustrophobische Patienten zugänglicher. Zudem werden MRT-Untersuchungen abhängig vom Zentrum nach sehr unterschiedlichen Modi durchgeführt, wohingegen die Auswertung der HEs in der Nativ-CT einheitlich gehandhabt wird. Wichtig erscheint dem Autor zudem, dass kaum Studien mit einer relevanten Zahl von Patienten mit einem NNR-CAs existieren, um sichere Trennkriterien für die MRT festzulegen (*Schlund et al. 1995*).

5.2 Demographische Einzelparameter

Wooten u. King (1993) führten eine Meta-Analyse mit mehr als 1800 Patienten durch, die ergab, dass das weibliche Geschlecht etwas häufiger von einem NNR-CA betroffen ist als das männliche Geschlecht (Verhältnis etwa 1.5 zu 1). Die Ergebnisse dieser Studie entsprechen den Analysen unserer eigenen Daten, die ergaben, dass sich Frauen (59%) und Männer (41%) im Verhältnis von 1.4 zu 1 aufteilen. Das

mediane Alter der Patienten dieser Studie lag mit 49 Jahren in der aus der Literatur bekannten zweiten Inzidenzspitze (*Luton et al. 1990, Wajchenberg et al. 2000*).

Auch die Erstsymptomatik und der Hormonexzess von NNR-CAs ist vielfach untersucht worden. Mehrere Studien postulierten in der Vergangenheit, dass bei 50% bis 60% der Patienten die klinische Auswirkung der autonomen Hormonproduktion zur Diagnose führe und dass das CS oder progrediente Androgenisierungserscheinungen bei Frauen dabei am häufigsten auftreten würden. Es wurde ebenfalls beschrieben, dass endokrin inaktive NNR-CAs abdominale Beschwerden sowie Rückenschmerzen in Folge der Raumforderung verursachen (*Wajchenberg et al. 2000, Pommier u. Brennan 1992, Icard et al. 2001, Favia et al. 2001*). Die Ergebnisse dieser Studie zeigten, dass 35 (80%) von 44 Patienten unter einem Glukokortikoid- bzw. einem Androgenexzess litten. Die am häufigsten angegebenen Symptome waren die Symptome des CS, B-Symptome und abdominale Schmerzen. Ein CS, Androgenisierungserscheinungen bei Frauen sowie abdominale Beschwerden und Rückenschmerzen sprechen bei der Anamnese eines Patienten mit einer unklaren NN-Raumforderung also eher für ein NNR-CA.

In älteren Studien wurden die meisten Patienten im Tumorstadium IV erstdiagnostiziert (*Wooten u. King D 1993, Macfarlane 1958, Hutter Jr u. Kayhoe 1966, Didolkar et al. 1981*). In den letzten Jahren wurden allerdings Studien veröffentlicht, die dem widersprachen und angaben, dass sich die meisten Patienten bei der Erstdiagnose des NNR-CA im Tumorstadium II befinden (*Icard et al. 2001, Bellantone et al. 1997, Kendrick et al. 2001, Gonzalez et al. 2005*). Diese Verschiebung ist möglicherweise auf die verbesserte Diagnostik und vor allem auf die verbesserte Bildgebung zurückzuführen. Laut der von uns analysierten Daten befanden sich die meisten Patienten bei der Erstdiagnose im Tumorstadium IV (43%). Am zweithäufigsten konnte das Tumorstadium II (35%) evaluiert werden. Allerdings ist dieses Ergebnis nicht signifikant, sodass die analysierten Daten keine endgültige Aussage zulassen.

Als ein weiteres karzinomspezifisches Kriterium, bzw. als prognostischer Marker, wurde der Weiss-Score ausgewertet. Die Analyse ergab, dass 92% der Patienten einen Weiss-Score von ≥ 4 hatten. Ein NNR-CA wies, obwohl durch den Referenzpathologen und die radiologische Analyse als NNR-CA bestätigt, einen Weiss-Score von 2 auf. Dieses Ergebnis zeigt, dass der Weiss-Score keine hundertprozentige Sensitivität zum Nachweis eines NNR-CA besitzt. Weitere

wertvolle Hinweise auf die Dignität können immunhistochemische Untersuchungen liefern. Mehrere Studien konnten dem Antigen Ki67 oder MIB-1 eine wichtige Rolle in der Differenzierung von benignen und malignen Tumoren zuschreiben (*Goldblum et al. 1993, Vargas et al. 1997, Wachenfeld et al. 2001*). In unserer Studie hatten 69% der Patienten einen MIB-1 >10%. Inwieweit sich der Weiss-Score und der MIB-1 als prognostische Marker etablieren, werden zukünftige Studien zeigen.

Zhang et al. (2012) fanden heraus, dass von 41 Patienten mit einem NNR-CA 6 Patienten 7 viscerale Fernmetastasen hatten. Ein Patient hatte sowohl in der Leber als auch im Knochen Metastasen. Die Leber war demnach viermal (57%), die Lunge zweimal (29%) und der Knochen einmal (14%) betroffen gewesen. In der vorliegenden Studie hatten 18 Patienten 35 Fernmetastasen. Es gab 12 (34%) Leber-, 11 (31%) Lymphknoten-, 10 (29%) Lungen-, und 2 (7%) Knochenmetastasen. Bei 10 Patienten war mehr als ein Organsystem betroffen. Die Fernmetastasierung entspricht den aus der Literatur bekannten Metastasierungsorten (*Hutter Jr u. Kayhoe 1966*).

5.3 Limitationen

Alle bisher veröffentlichten Studien, die sich mit der Fragestellung befassten, wie das NNR-CA in der CT von anderen NN-Raumforderungen zu unterscheiden ist, stützten sich entweder auf relativ kleine Patientenkollektive (*Boland et al. 1998, Korobkin et al. 1996*) oder beleuchteten nur einige der radiologischen Kriterien zur Unterscheidung eines NNR-CA von anderen NN-Raumforderungen (*Copeland 1983, Zhang et al. 2012*). In der hier vorgelegten Studie konnten 51 Patienten mit einem NNR-CA und 25 Patienten mit einem NN-AD eingeschlossen und die bisher beschriebenen radiologischen Kriterien zur Unterscheidung zwischen NNR-CAs und anderen NN-Raumforderungen überprüft werden. Den Analysen dieser Studie lag somit das größte dem Autor bekannte Kollektiv für diese Fragestellung zu Grunde.

Diese Studie hat, wie die meisten anderen auch, einige Limitationen. Die vorliegende Studie ist durch ihre multizentrische und teilweise retrospektive Art der Datenerhebung eingeschränkt. Trotz der relativ großen Anzahl von NNR-CAs ist die Patientenzahl verglichen mit anderen Tumorentitäten klein und die Aussagekraft daher limitiert. Ein weiteres Problem stellt die Validität der zur Verfügung stehenden

Daten dar. Von lediglich etwa der Hälfte (11/25) der erfassten Adenom-Patienten ist die Diagnose histologisch gesichert worden. Bei 14 Patienten wurde das Adenom durch eine radiologisch nachgewiesene Größenkonstanz diagnostiziert. Zusätzlich gibt es in dieser Studie ein Ungleichgewicht in der Patientenzahl der Karzinom- und der Adenom-Gruppe (51:25), was die Vergleichbarkeit beider Gruppen zueinander erschwert und die Aussagekraft der Daten der Adenom-Patienten mindert.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die native CT eine wertvolle Methode zur Aufklärung von unklaren NN-Raumforderungen ist, mit der man den Großteil dieser Läsionen vor allem mittels der Tumorgröße und der gemessenen HEs in der Nativ-CT identifizieren kann. Bei Tumoren, die im diagnostischen Graubereich liegen und bei denen nicht klar zwischen fettarmen Adenom und einem malignen Tumor in der nativen CT unterschieden werden kann, ist ein „chemical-shift-imaging“ zu überlegen. Auf Grund des technischen Fortschritts der letzten Jahre ist es zu einer Diskrepanz zwischen dem Wert der nativen CT und ihrer Anwendung gekommen. Obwohl die MRT eine bessere Weichteilauflösung bietet, ist die native CT dieser Methode auf Grund der besseren Datenlage und der einheitlichen Durchführung vorzuziehen.

6 Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Promotionsarbeit war es, radiologische Kriterien zu evaluieren, die das NNR-CA von benignen NN-Tumoren unterscheidet. Zusätzlich sollten diese radiologischen Kriterien auf ihre prädiktive Aussagekraft hin überprüft werden.

Hierzu wurden im deutschen NKR retrospektiv Patienten ermittelt, bei denen entweder ein NNR-CA (n=51) oder ein NN-AD (n=25) diagnostiziert worden war. Die Einschlusskriterien für diese Studie waren die histologische Sicherung des jeweiligen Tumors - die Adenome waren zum Teil in ihrem klinischen Verlauf radiologisch gesichert worden - und das Vorhandensein einer prätherapeutischen, abdominalen Nativ- und KM-CT in Form einer CD. Im Fokus standen die Analysen der Tumorgrößen und der gemessenen HEs in der Nativ-CT. Die Auswertung der CT-Bilder erfolgte unabhängig voneinander durch einen erfahrenen Radiologen und durch den Autor.

Die NN-ADs waren im Median 4 cm groß (Spannweite 2-7.5 cm) und stellten sich bei den gemessenen HEs im Nativ-Bild mit einem Median von 5 HEs dar (Spannweite - 13-40 HEs). Die Analyse der Karzinome ergab eine mediane Karzinomgröße von 9 cm (Spannweite 2-20 cm) und eine mediane Karzinomdichte von 34 HEs (Spannweite 14-74 HEs). Im Vergleich beider Gruppen konnte gezeigt werden, dass die NNR-CAs signifikant größer waren als die NN-ADs ($p < 0.0001$). Die Durchführung einer ROC-Analyse, bei der eine Mindestsensitivität von 95% zur Feststellung eines Karzinoms gewählt wurde, ergab für die Tumorgröße einen Grenzwert von 3,9 cm zur Identifizierung eines NNR-CA (Sensitivität 98%, Spezifität 40%, AUC 0,93, $p < 0.0001$). Die Analyse der gemessenen HEs in der Nativ-CT zeigte ebenfalls einen signifikanten Unterschied beider Gruppen zueinander ($p < 0.0001$). Die ROC-Analyse, bei der wieder eine Mindestsensitivität von 95% zur Feststellung eines Karzinoms gewählt worden war, ergab für die gemessenen HEs einen Grenzwert von 21 HEs (Sensitivität 96.1%, Spezifität 80%, AUC 0.89, $p < 0.0001$) zur Identifizierung eines NNR-CA. Bei einer Grenzwertfestlegung von 13.9 HEs stieg die Sensitivität auf 100%, wobei die Spezifität allerdings auf 68% abfiel. Bei dem international festgelegten Grenzwert von 10 HEs fiel die Spezifität sogar auf 58% ab. Gemessene

HEs von >39.5 HEs wiesen in hohem Maße auf ein NNR-CA hin (Sensitivität 31.4%, Spezifität 96%).

NN-Läsionen, die eine Dichte von <21 HEs im Nativ-Bild haben, sind in den meisten Fällen benigne Tumore, wohingegen Dichtewerte >39.5 HEs ein NNR-CA vermuten lassen. Für Tumore, deren HEs zwischen diesen beiden Werten liegen, kann eine Tumorgöße von >3.9 cm auf ein Karzinom hinweisen. Die native CT sollte unserer Meinung nach bei allen Patienten mit NN-Läsionen unklarer Ätiologie durchgeführt werden.

Literaturverzeichnis

Allolio B, Fassnacht M (2006) Clinical review: Adrenocortical carcinoma: clinical update. *J Clin Endocrinol Metab* 91: 2027-37.

Allolio B, Hahner S, Weismann D, Fassnacht M (2004) Management of adrenocortical carcinoma. *Clin Endocrinol* 60: 273-87.

Allolio B, Fassnacht M, Arlt W (2002) Maligne Tumoren der Nebennierenrinde. *Internist* 43: 186-95.

Arnaldi G, Boscaro M (2012) Adrenal incidentaloma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 26: 405-19.

Aron D, Terzolo M, Cawood TJ (2012) Adrenal incidentalomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 26: 69-82.

Bellantone R, Ferrante A, Boscherini M, Lombardi CP, Crucitti P, Crucitti F, Favia G, Borrelli D, Boffi L, Capussotti L, Carbone G, Casaccia M, Cavallaro A, Del Gaudio A, Dettori G, Di Giovanni V, Mazziotti A, Marrano D, Masenti E, Miccoli P, Mosca F, Mussa A, Petronio R, Piat G, Marazano L et al. (1997) Role of reoperation in recurrence of adrenal cortical carcinoma: results from 188 cases collected in the Italian National Registry for Adrenal Cortical Carcinoma. *Surgery* 122: 1212-8.

Bilimoria KY, Shen WT, Elaraj D, Bentrem DJ, Winchester DJ, Kebebew E, Sturgeon C (2008) Adrenocortical carcinoma in the United States: treatment utilization and prognostic factors. *Cancer* 113: 3130-6.

Boland GW, Blake MA, Hahn PF, Mayo-Smith WW (2008) Incidental adrenal lesions: principles, techniques, and algorithms for imaging characterization. *Radiology* 249: 756-75.

Boland GW, Lee MJ, Gazelle GS, Halpern EF, McNicholas MM, Mueller PR (1998) Characterization of adrenal masses using unenhanced CT: an analysis of the CT literature. *AJR Am J Roentgenol* 171: 201-4.

Bovio S, Cataldi A, Reimondo G, Sperone P, Novello S, Berruti A, Borasio P, Fava C, Dogliotti L, Scagliotti GV, Angeli A, Terzolo M (2006) Prevalence of adrenal incidentaloma in a contemporary computerized tomography series. *J Endocrinol Invest* 29: 298-302.

Copeland PM (1983) The incidentally discovered adrenal mass. *Ann Intern Med* 98: 940-5.

Dackiw AP, Lee JE, Gagel RF, Evians DB (2001) Adrenal cortical carcinoma. *World J Surg* 25: 914-26.

Didolkar MS, Bescher RA, Ellias EG, Moore RH (1981) Natural history of adrenal cortical carcinoma: a clinicopathologic study of 42 patients. *Cancer* 47: 2153-61.

Dunnick NR, Korobkin M (2002) Imaging of adrenal incidentalomas: current status. *AJR Am J Roentgenol* 179: 559-68.

Dunnick NR, Heaston D, Halvorsen R, Moore AV, Korobkin M (1982) CT appearance of adrenal cortical carcinoma. *J Comput Assist Tomogr* 6: 978-82.

Fassnacht M, Terzolo M, Allolio B, Baudin E, Haak H, Berruti A, Welin S, Schade-Brittinger C, Lacroix A, Jarzab B, Sorbye H, Topry DJ, Stepan V, Schteingart DE, Arlt W, Kroiss M, Leboulleux S, Sperone P, Sundin A, Hermsen I, Hahner S, Willenberg HS, Tabarin A, Quinkler M, de la Fouchardiere C, Schlumberger M, Mantero F, Weismann D, Beuschlein F, Gelderblom H, Wilmink H, Sender M, Edgerly M, Kenn W, Fojo T, Muller HH, Skogseid B and FIRM-ACT Study Group (2012) Combination chemotherapy in advanced adrenocortical carcinoma. *N Engl J Med* 366: 2189-97.

Fassnacht M, Johanssen S, Quinkler M, Bucszy P, Willenberg HS, Beuschlein F, Terzolo M, Mueller HH, Hahner S, Allolio B, German Adrenocortical Carcinoma Registry and Europaen Network for the Study of Adrenal Tumor (2009) Limited prognostic value of the 2004 International Union Against Cancer staging classification for adrenocortical carcinoma: proposal for a Revised TNM Classification. *Cancer* 115: 243-50.

Fassnacht M, Hahner S, Polat B, Koschker AC, Kenn W, Flentje M, Allolio B (2006) Efficacy of adjuvant radiotherapy of the tumor bed on local recurrence of adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 91: 4501-4.

Fassnacht M, Kenn W, Allolio B (2004) Adrenal tumors: how to establish malignancy? *J Endocrinol Invest* 27: 387-99.

Favia G, Lumachi F, D'Amico DF (2001) Adrenocortical carcinoma: is prognosis different in nonfunctioning tumors? results of surgical treatment in 31 patients. *World J Surg* 25: 735-8.

Fishman EK, Deutch BM, Hartman DS, Goldman SM, Zerhouni EA, Siegelman SS (1987) Primary adrenocortical carcinoma: CT evaluation with clinical correlation. *AJR Am J Roentgenol* 148: 531-5.

Flecchia D, Mazza E, Carlini M, Blatto A, Olivieri F, Serra G, Camanni F, Messina M (1995) Reduced serum levels of dehydroepiandrosterone sulphate in adrenal incidentalomas: a marker of adrenocortical tumour. *Clin Endocrinol* 42: 129-34.

Gabrilove JL, Shamra DC, Wotiz HH, Dorfman RI (1965) Feminizing adrenocortical tumors in the male. A review of 52 cases including a case report. *Medicine* 44: 37-79.

Geelhoed GW, Druy EM (1982) Management of the adrenal "incidentaloma". *Surgery* 92: 866-74.

Goldblum JR, Shannon R, Kaldjan EP, Thiny M, Davenport R, Thompson N, Lloyd RV (1993) Immunohistochemical assessment of proliferative activity in adrenocortical neoplasms. *Mod Pathol* 6: 663-8.

Grumbach MM, Biller BM, Braunstein GD, Campbell KK, Carney JA, Godley PA, Harris EL, Lee JK, Oertel YC, Posner MC, Schlechte JA, Wieand HS (2003) Management of the clinically inapparent adrenal mass ("incidentaloma"). *Ann Intern Med* 138: 424-9.

Haider MA, Ghai S, Jhaveri K, Lockwood G (2004) Chemical shift MR imaging of hyperattenuating (>10 HU) adrenal masses: does it still have a role? *Radiology* 231: 711-6.

Ho LM, Paulson EK, Brady MJ, Wong TZ, Schindera ST (2008) Lipid-poor adenomas on unenhanced CT: does histogram analysis increase sensitivity compared with a mean attenuation threshold? *AJR Am J Roentgenol* 191: 234-8.

Hutter AM Jr, Kayhoe DE (1966) Adrenal cortical carcinoma: Clinical features of 138 patients. *Am J Med* 41: 572-80.

Icard P, Goudet P, Charpenay C, Andreassian B, Carnaille B, Chapuis Y, Cougard P, Henry JF, Proye C (2001) Adrenocortical carcinomas: surgical trends and results of a 253-patient series from the French Association of Endocrine Surgeons study group. *World J Surg* 25: 891-7.

Israel GM, Korobkin M, Wang C, Hecht EN, Krinsky GA (2004) Comparison of unenhanced CT and chemical shift MRI in evaluating lipid-rich adrenal adenomas. *AJR Am J Roentgenol* 183: 215-9.

Kendrick ML, Lloyd R, Erickson L, Farley DR, Grant CS, Thompson GB, Rowland C, Young WF Jr, van Heerden JA (2001) Adrenocortical carcinoma: surgical progress or status quo? *Arch Surg* 136: 543-9.

Korobkin M (2000) CT characterization of adrenal masses: the time has come. *Radiology* 217: 629-32.

Korobkin M, Brodeur FJ, Francis IR, Quint LE, Dunnick NR, Londy F (1998) CT time-attenuation washout curves of adrenal adenomas and nonadenomas. *AJR Am J Roentgenol* 170: 747-52.

Korobkin M, Brodeur FJ, Francis IR, Quint LE, Dunnick NR, Goodsitt M (1996) Delayed enhanced CT for differentiation of benign from malignant adrenal masses. *Radiology* 200: 737-42.

Korobkin M, Brodeur FJ, Yutzy GG, Francis IR, Quint LE, Dunnick NR, Kazerooni EA (1996) Differentiation of adrenal adenomas from nonadenomas using CT attenuation values. *AJR Am J Roentgenol* 166: 531-6.

Korobkin M, Giordano TJ, Brodeur FJ, Francis IR, Siegelman ES, Quint LE, Dunnick NR, Heiken JP, Wang HH (1996) Adrenal adenomas: relationship between histologic lipid and CT and MR findings. *Radiology* 200: 743-7.

Lee MJ, Hahn PF, Papanicolaou N, Egglin TK, Saini S, Mueller PR, Simeone JF (1991) Benign and malignant adrenal masses: CT distinction with attenuation coefficients, size, and observer analysis. *Radiology* 179: 415-8.

Luton JP, Cerdas S, Billaud L, Thomas G, Guilhaume B, Bertagna X, Laudat MH, Louvel A, Chapuis Y, Blondeau P, et al. (1990) Clinical features of adrenocortical carcinoma, prognostic factors, and the effect of mitotane therapy. *N Engl J Med* 322: 1195-201.

Macfarlane DA (1958) Cancer of the adrenal cortex; the natural history, prognosis and treatment in a study of fifty-five cases. *Ann R Coll Surg Engl* 23: 155-86.

Mansmann G, Lau J, Balk E, Rothberg M, Miyachi Y, Bornstein SR (2004) The clinically inapparent adrenal mass: update in diagnosis and management. *Endocr Rev* 25: 309-40.

Morimoto R, Satoh F, Murakami O, Suzuki T, Abe T, Tanemoto M, Abe M, Uruno A, Ishidoya S, Arai Y, Takahashi K, Sasano H, Ito S (2008) Immunohistochemistry of a proliferation marker Ki67/MIB1 in adrenocortical carcinomas: Ki67/MIB1 labeling index is a predictor for recurrence of adrenocortical carcinomas. *Endocr J* 55: 49-55.

NIH state-of-the-science (2002) statement on management of the clinically inapparent adrenal mass ("incidentaloma"). *NIH Consens State Sci Statements* 19: 1-25.

Outwater EK, Siegelman ES, Huang AB, Radecki PD, Piccoli CW, Mitchell DG (1996) Adrenal masses: correlation between CT attenuation value and chemical shift ratio at MR imaging with in-phase and opposed-phase sequences. *Radiology* 200: 749-52.

Park BK, Kim CK, Kim B, Lee JH (2007) Comparison of delayed enhanced CT and chemical shift MR for evaluating hyperattenuating incidental adrenal masses. *Radiology* 243: 760-5.

Petersenn S, Unger N, Walz MK, Mann K (2006) Diagnostic value of biochemical parameters in the differential diagnosis of an adrenal mass. *Ann N Y Acad Sci* 1073: 348-57.

Pommier RF, Brennan MF (1992) An eleven-year experience with adrenocortical carcinoma. *Surgery* 112: 963-70; discussion 970-1.

Prinz RA, Brooks MH, Churchill R, Graner JL, Lawrence AM, Paloyan E, Sparagana M (1982) Incidental asymptomatic adrenal masses detected by computed tomographic scanning. Is operation required? *JAMA* 248: 701-4.

Remer EM, Motta-Ramirez GA, Shepardson LB, Hamrahian AH, Herts BR (2006) CT histogram analysis in pathologically proven adrenal masses. *AJR Am J Roentgenol* 187: 191-6.

Schlund JF, Kennedy PJ, Brown ED, Ascher SM, Brown JJ, Semeelka RC (1995) Adrenocortical carcinoma: MR imaging appearance with current techniques. *J Magn Reson Imaging* 5: 171-4

Schteingart DE, Doherty GM, Gauger PG, Giordano TJ, Hammer GD, Korobkin M, Worden FP (2005) Management of patients with adrenal cancer: recommendations of an international consensus conference. *Endocr Relat Cancer* 12: 667-80.

Stojadinovic A, Ghossein RA, Hoos A, Nissan A, Marshall D, Dudas M, Cordan-Cardo C, Jaques DP, Brennan MF (2002) Adrenocortical carcinoma: clinical, morphologic, and molecular characterization. *J Clin Oncol* 20: 941-50.

Terzolo M, Bovio S, Pia A, Reimondo G, Angeli A (2009) Management of adrenal incidentaloma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 23: 233-43.

Terzolo M, Boccuzzi A, Bovio S, Cappia S, De Giuli P, Ali A, Paccotti P, Porpiglia F, Fontana D, Angeli A (2001) Immunohistochemical assessment of Ki-67 in the differential diagnosis of adrenocortical tumors. *Urology* 57: 176-82.

Terzolo M, Ali A, Osella G, Reimondo G, Pia A, Peretti P, Paccotti P, Angeli A (2000) The value of dehydroepiandrosterone sulfate measurement in the differentiation between benign and malignant adrenal masses. *Eur J Endocrinol* 142: 611-7.

Terzolo M, Ali A, Osella G, Mazza E (1997) Prevalence of adrenal carcinoma among incidentally discovered adrenal masses. A retrospective study from 1989 to 1994. Gruppo Piemontese Incidentalomi Surrenali. *Arch Surg* 132: 914-9.

Universität Würzburg *Offizielle Homepage des Deutschen Nebennierenkarzinom-Registers* [online], <http://www.nebennierenkarzinom.de/> (2010).

Vargas MP, Vargas HI, Kleiner DE, Merino MJ (1997) Adrenocortical neoplasms: role of prognostic markers MIB-1, P53, and RB. *Am J Surg Pathol* 21: 556-62.

Vassilopoulou-Sellin R, Schultz PN (2001) Adrenocortical carcinoma. Clinical outcome at the end of the 20th century. *Cancer* 92: 1113-21.

Wachenfeld C, Beuschlein F, Zwermann O, Mora P, Fassnacht M, Allolio B, Reincke M (2001) Discerning malignancy in adrenocortical tumors: are molecular markers useful? *Eur J Endocrinol* 145: 335-41.

Wajchenberg BL, Albergaria Pereira MA, Medonca BB, Latronico AC, Campos Carneiro P, Alves VA, Zerbini MC, Liberman B, Carlos Gomes G, Kirschner MA (2000) Adrenocortical carcinoma: clinical and laboratory observations. *Cancer* 88: 711-36.

Wooten MD, King DK (1993) Adrenal cortical carcinoma. Epidemiology and treatment with mitotane and a review of the literature. *Cancer* 72: 3145-55.

Yip L, Tublin ME, Falcone JA, Nordman CR, Stang MT, Ogilvie JB, Carty SE, Yim JH (2010) The adrenal mass: correlation of histopathology with imaging. *Ann Surg Oncol* 17: 846-52.

Young WF Jr (2007) Clinical practice. The incidentally discovered adrenal mass. *N Engl J Med* 356: 601-10.

Zhang HM, Perrier ND, Grubbs EG, Sircar K, Ye ZX, Lee JE, Ng CS (2012) CT features and quantification of the characteristics of adrenocortical carcinomas on unenhanced and contrast-enhanced studies. *Clin Radiol* 67: 38-46.

Abkürzungsverzeichnis

A	Androgene
ACC	Karzinom-Gruppe
ACTH	adrenocorticotropes Hormon
AUC	Fläche unterhalb der Diagramm-Kurve („Area under the Curve“)
a S	abdomineller Schmerz
a Sch	allgemeine Schmerzen
B-S	B-Symptomatik
C	Kontroll-Gruppe/Adenom-Gruppe
cm	Zentimeter
CS	Cushing-Syndrom
CT	Computertomographie
DHEA-S	Dehydroepiandrosteronsulfat
E2	Östrogen
Gk	Glukokortikoide
H _{at}	arterielle Hypertonie
HE	Hounsfield-Einheiten
Hk	Hypokaliämie
KM	Kontrastmittel
m CS	manifestes Cushing-Syndrom
mg	Milligramm
min	Minute
Mio	Million
Mk	Mineralkortikoide
MRT	Magnetresonanztomographie
NKR	deutsches Nebennieren-Karzinom-Register
NN	Nebenniere
NN-AD	Nebennierenadenom
NNR-CA	Nebennierenrindenzarzinom
Ö	Ödeme
PET	Positronen-Emissions-Tomographie

ROC	„Receiver Operating Characteristic“
ROI	region of interest
s	Sekunde
s CS	subklinisches Cushing-Syndrom
SD	standard deviation
Sv	Steroidvorläufer
t RF	tastbare Raumforderung
V	Virilisierung

Danksagung

Abschließend möchte ich mich noch bei einigen Personen bedanken, ohne deren Hilfe und Unterstützung diese Arbeit nicht zustande gekommen wäre.

Ich bedanke mich bei Herrn Prof. Dr. med. Frank-Ulrich Beil für die Erlaubnis, meine Promotionsarbeit in der medizinischen Klinik und Poliklinik (Sektion Endokrinologie/ Diabetologie) im Zentrum für Innere Medizin an der Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf durchführen zu dürfen.

Mein ausdrücklicher Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Stephan Petersenn, sowohl für den Vorschlag der Thematik als auch für seine überaus freundliche Unterstützung bei der Bearbeitung und Präsentation endokrinologischer Fragestellungen. Außerdem möchte ich mich für seine konstruktiven Hinweise bei der Auswertung der erhobenen Daten, die schnelle und präzise Korrektur der Dissertation und seine ständige Diskussionsbereitschaft herzlichst bedanken.

Mein ganz besonderer Dank gilt auch Herrn Dr. med. Thomas Broemel für seine fachliche Einführung in die radiologische Analyse von CT-Bildern, seine kompetente Unterstützung bei radiologischen Fragestellungen und seine ständige Hilfsbereitschaft. Zusätzlich möchte ich mich bei seinen ehemaligen Mitarbeitern der Praxisgemeinschaft Conradia im Fleethof für ihre freundliche Hilfe und Zusammenarbeit bedanken.

Bei den Mitarbeitern des Deutschen Nebennieren-Karzinom-Registers möchte ich mich namentlich bei Herrn Prof. Dr. med. Martin Fassnacht und bei Michaela Haaf für ihre freundliche Unterstützung bei der Einarbeitung ins Register und ihren fachlichen Rat bedanken.

Mein besonderer Dank gilt außerdem Reimund Homann für seine ständige Hilfe bei statistischen Fragen und Venia Peuker für ihre fachliche und liebevolle Unterstützung, ihre Geduld und ständige Bereitschaft zur Hilfe.

Weiterhin möchte ich mich namentlich bei folgenden Personen für ihre Unterstützung bedanken: Werner Elders, Eliane, Eliezer und Oria Hadad, Anne Harmuth, Kunhanandan und Saraswati Nair, Ursula Richter, Ute Schmidt, Katharina Siem, Dr. med. Hansjürgen Teichmüller, Sorin Voina und Lisa Wagner.

Der größte Dank gilt jedoch meiner Mutter Usha Richter, meinem Vater Werner Richter, meiner Schwester Nadine Agita Richter und meinem Großvater Harry Richter für ihre Liebe und fortwährende Unterstützung. Ohne sie wäre alles nichts.

Lebenslauf

Entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen.

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgaben (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Ort, Datum

Unterschrift