

Aus dem Lehrstuhl für Endokrinologie und Diabetologie
der Universität Würzburg

**Klinische Charakteristika und Mortalität
von Nebennieren-Inzidentalomen mit Fokus auf
Nicht-Aldosteron-produzierende adrenokortikale Adenome:
eine retrospektive Studie mit dem Patientenkollektiv
des Universitätsklinikums Würzburg von 1998 bis 2017**

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von
Sarah Morell
aus Würzburg

Würzburg, Mai 2022

Referent: Priv.-Doz. Dr. med. Timo Deutschbein

Koreferent: Univ. -Prof. Dr. med. Thorsten Bley

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 25.10.2022

Die Promovendin ist Ärztin.

Meiner Familie

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINFÜHRUNG	1
1.1	ANATOMIE UND PHYSIOLOGIE DER NEBENNIEREN	1
1.1.1	Adrenale Anatomie	1
1.1.2	Adrenale Physiologie	2
1.2	RAUMFORDERUNGEN DER NEBENNIEREN	4
1.2.1	Adrenale Tumorentitäten	4
1.2.2	Adrenale Inzidentalome	10
1.2.3	Nicht-Aldosteron-produzierende adrenokortikale Adenome (NAPACA) ...	11
1.3	DIAGNOSTIK BEI ERSTDIAGNOSE EINES NEBENNIEREN-INZIDENTALOMS	11
1.3.1	Radiologische Diagnostik	11
1.3.2	Klinisch-endokrinologische Evaluation	12
1.3.3	Laborchemische Diagnostik	13
1.4	NACHSORGE UND THERAPIE VON NEBENNIEREN-INZIDENTALOMEN	15
1.4.1	Leitliniengerechte konservative Nachsorge	16
1.4.2	Leitliniengerechtes operatives Vorgehen	17
1.5	PROGNOSE VON PATIENTEN MIT NEBENNIEREN-INZIDENTALOMEN	18
1.5.1	Einfluss adrenaler Tumoren auf die Morbidität	18
1.5.2	Einfluss adrenaler Tumoren auf die Mortalität	19
1.6	WESENTLICHE FRAGESTELLUNGEN DER VORLIEGENDEN STUDIE	22
2	METHODIK	24
2.1	STUDIENGRUNDLAGEN	24
2.1.1	Studiendesign	24
2.1.2	Identifikation des Studienkollektivs	24
2.2	FESTLEGUNG DER TUMORENTITÄTEN	26
2.3	ERHEBUNG KLINISCHER CHARAKTERISTIKA BEI ERSTDIAGNOSE	29
2.3.1	Retrospektives Vorgehen	29
2.3.2	Prospektives Vorgehen	30
2.4	ERHEBUNG DES NACHSORGEVERLAUFS	32
2.4.1	Erfassung klinischer Entwicklungen	32
2.4.2	Erfassung therapeutischer Maßnahmen	33
2.4.3	Ermittlung potentieller prognostischer Einflüsse auf die Mortalität	33
2.5	DATENSAMMLUNG	35
2.5.1	Statistik	35
2.5.2	Ethikvotum	36

3	ERGEBNISSE	37
3.1	ETABLIERUNG DER STUDIENKOHORTE	37
3.2	TUMORENTITÄTEN	40
3.3	KLINISCHE CHARAKTERISTIKA BEI ERSTDIAGNOSE	40
3.3.1	Demographie	40
3.3.2	Klinische Diagnostik bei Erstdiagnose	41
3.3.3	Klinische Präsentation bei Erstdiagnose.....	43
3.4	ENTWICKLUNG IM NACHSORGEVERLAUF	47
3.4.1	Dauer der Nachsorge.....	47
3.4.2	Beobachtungen im Verlauf der Nachsorge	47
3.4.3	Operative Maßnahmen im Verlauf der Nachsorge	50
3.4.4	Potenzielle prognostische Einflüsse auf die Mortalität.....	52
3.4.5	Mortalität.....	55
4	DISKUSSION	64
4.1	TUMORENTITÄTEN	64
4.2	KLINISCHE CHARAKTERISTIKA BEI ERSTDIAGNOSE	65
4.2.1	Demographie	65
4.2.2	Klinische Diagnostik bei Erstdiagnose	65
4.3	ENTWICKLUNG IM NACHSORGEVERLAUF	68
4.3.1	Dauer der Nachsorge.....	68
4.3.2	Klinische Entwicklungen im Verlauf der Nachsorge	68
4.3.3	Operative Maßnahmen im Verlauf der Nachsorge	72
4.3.4	Potenzielle prognostische Einflüsse auf die Mortalität.....	73
4.3.5	Mortalität.....	74
4.4	SCHLUSSFOLGERUNGEN UND AUSBLICK.....	80
4.4.1	Limitationen und Stärken der Studie.....	80
4.4.2	Ausblick.....	81
5	ZUSAMMENFASSUNG	82
6	LITERATURVERZEICHNIS	83

APPENDIX

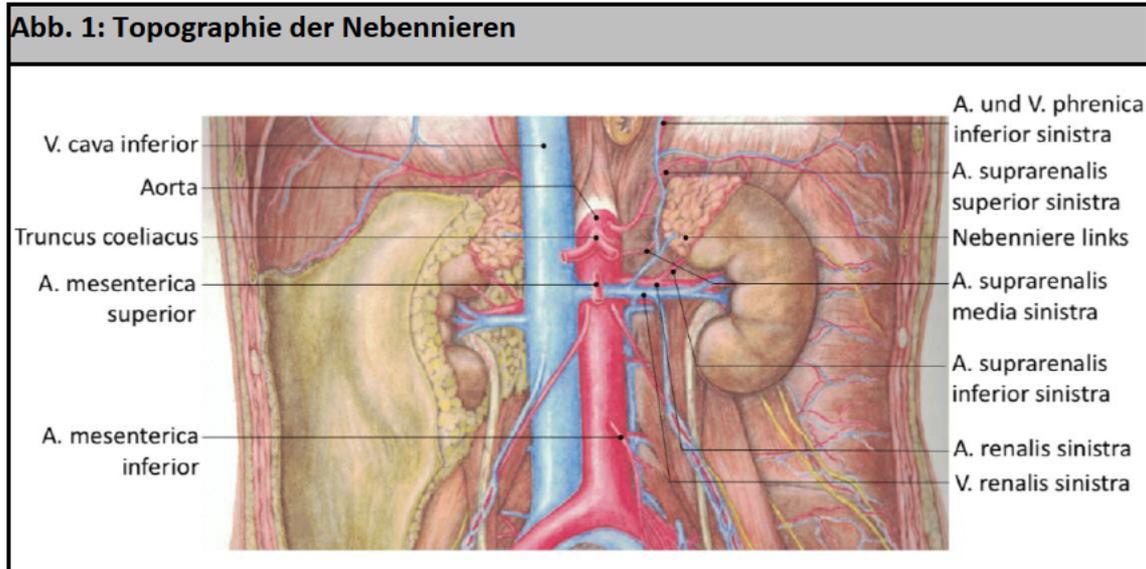
I.	Abkürzungsverzeichnis.....	
II.	Abbildungsverzeichnis.....	
III.	Tabellenverzeichnis.....	
IV.	Lebenslauf.....	
V.	Eigene Veröffentlichungen und Kongressteilnahmen....	

1 EINFÜHRUNG

1.1 ANATOMIE UND PHYSIOLOGIE DER NEBENNIEREN

1.1.1 Adrenale Anatomie

Die dreieckig konfigurierten Nebennieren befinden sich jeweils kranial der Nieren in primär retroperitonealer Lage (*siehe Abbildung 1*) [3]. Sie sind etwa 5 cm lang, 2,5 cm breit und 4 Gramm schwer. Die arterielle Versorgung erfolgt über die drei Arterien A. suprarenalis superior (aus A. phrenica inferior), A. suprarenalis media (aus Aorta abdominalis) und A. suprarenalis inferior (aus A. renalis). Der venöse Abfluss findet über die Vv. suprarenales dextra et sinistra statt, wobei die rechtseitige Vene direkt in die V. cava inferior mündet, die linksseitige Vene dagegen erst in die V. renalis sinistra übergeht. Die Nebennieren werden sympathisch über präganglionäre Nervenfasern innerviert. Die Nebennieren lassen sich von außen nach innen in verschiedene makroskopisch sichtbare Strukturen unterteilen: eine fetthaltige, mit der Niere geteilte Kapsel; eine organnahe Bindegewebskapsel; die Rinde; das Mark [4].



Legende: Topographie der Nebennieren in situ mit arterieller und venöser Gefäßversorgung. Quelle: Darstellung von Mark Morell nach Vorlage von [2]

Auf mikroskopischer Ebene unterteilt sich die Nebennierenrinde von extern nach intern in drei Zonen: Zona glomerulosa, Zona fasciculata und Zona reticularis [4]. Die Zonen besitzen gemeinsame histologische Merkmale wie das Vorhandensein multipler Lipidtröpfchen, tubulärer Mitochondrien und eines ausgeprägten glatten endoplasmatischen Retikulums. Im Nebennierenmark befinden sich modifizierte zweite Sympathikusneurone, Nervenfasern, chromaffinen Zellen mit vielen Sekretgranula und Drosselvenen [5].

1.1.2 Adrenale Physiologie

Die Nebennieren sind endokrine Drüsen, d.h. ihre Funktion liegt vorrangig in der Biosynthese und Sekretion von Hormonen. Dabei wird anhand der Topographie unterschieden zwischen Hormonen der Nebennierenrinde und des Nebennierenmarks [5, 6].

1.1.2.1 Hormone der Nebennierenrinde

Als Ausgangssubstanz aller Hormone, die in der Nebennierenrinde produziert werden, dient das Cholesterin. Über verschiedene, enzymatisch gesteuerte Zwischenschritte entstehen in der Zona glomerulosa Mineralokortikoide, in der Zona fasciculata Glukokortikoide und in der Zona reticularis Androgene [6, 7].

Mineralokortikoide

Hauptvertreter der Mineralokortikoide ist das Aldosteron, welches über das sog. Renin-Angiotensin-Aldosteron-System gesteuert wird [8]. Aldosteron bewirkt an Tubuluszellen der Niere eine vermehrte Natriumresorption mit nachfolgender Wasserretention und Kaliumsekretion. Dies hat einen Anstieg des Blutdrucks zur Folge [7, 8].

Glukokortikoide

Das mengenmäßig wichtigste Glukokortikoid stellt das Cortisol dar. Es unterliegt dem Regelkreis der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse. Durch das

hypothalamische Corticotropin-Releasing Hormon (CRH) wird in der Hypophyse die Synthese des adrenocorticotropen Hormons (ACTH) angeregt, welches wiederum die Produktion von Cortisol in der Nebennierenrinde bewirkt. Durch eine negative Rückkopplung inhibieren hohe Cortisolspiegel die weitere Sekretion von CRH und ACTH und folglich auch von Cortisol; niedrige Cortisolspiegel wirken hingegen auf die Sekretionskaskade stimulierend. Die Hormonbildung unterliegt einer zirkadianen Rhythmik. So sind die Cortisolwerte frühmorgendlich am höchsten und gegen Mitternacht am niedrigsten [6, 7].

Die Funktionen von Cortisol im Organismus sind vielfältig. Insbesondere in Stresssituationen spielt es eine wichtige Rolle, indem es die Mobilisierung von Energiesubstraten begünstigt [9]. Durch Stimulation der Glukoneogenese in der Leber und Inhibierung der Aufnahme von Glukose in Muskel- bzw. Fettzellen kommt es zum Anstieg des Blutglukosespiegels [9, 10]. Nicht nur der Glukose-, sondern auch der Muskel- und Fettstoffwechsel werden von Cortisol beeinflusst. Die Synthese von Proteinen wird gehemmt, der Abbau dagegen stimuliert, wodurch mehr Substrate in Form von Aminosäuren für die Glukoneogenese zur Verfügung stehen [10]. Außerdem steigt die Konzentration an freien Fettsäuren im Blut durch Förderung der Lipolyse [10]. Cortisol beeinflusst auch den Kreislauf. Das Hormon führt zu einer vermehrten Expression von adrenergen Rezeptoren an peripheren Gefäßwänden, die eine Vasokonstriktion hervorrufen können. Daraus folgt eine Erhöhung des Blutdrucks [11]. In hohen Mengen bindet Cortisol an mineralokortikoide Rezeptoren der Niere und imitiert damit die Wirkung von Aldosteron [9, 10].

Androgen-Vorstufen

Hauptvertreter der Androgene sind Dehydroepiandrosteronsulfat (DHEAS), Dehydroepiandrosteron (DHEA) und Androstendion. In der Peripherie werden sie zu Testosteron und ggf. Östrogen umgewandelt [5, 6]. Die zirkulierenden Androgene werden nur in geringeren Maßen in der Nebennierenrinde produziert (in Bezug auf die Gesamtmenge 5% bei Männern und 40% bei Frauen), Hauptsyntheseort sind bei beiden Geschlechtern die Gonaden [12-14]. Bei Männern spielen adrenale Androgene klinisch

deswegen auch nur eine untergeordnete Rolle, bei Frauen wirken sie dagegen klinisch relevant vor allem auf Libido und sekundäre Geschlechtsbehaarung ein [12].

1.1.2.2 Hormone des Nebennierenmarks

Die Katecholamine Adrenalin, Noradrenalin und Dopamin werden u.a. in den chromaffinen Zellen des Nebennierenmarks produziert, gespeichert und sezerniert, aber auch in verschiedenen Zentren des zentralen Nervensystems und in postganglionären noradrenergen Neuronen. Ihre gemeinsame Ausgangssubstanz ist Phenylalanin. Ihre Synthese wird u.a. durch Sympathikusaktivierung oder erhöhte Cortisolwerte induziert [5, 15]. Katecholamine dienen hauptsächlich der Aufrechterhaltung des Kreislaufs in psychisch oder physisch belastenden Situationen, indem sie Herzfrequenz und Blutdruck steigern und Energiereserven mobilisieren [5, 15, 16].

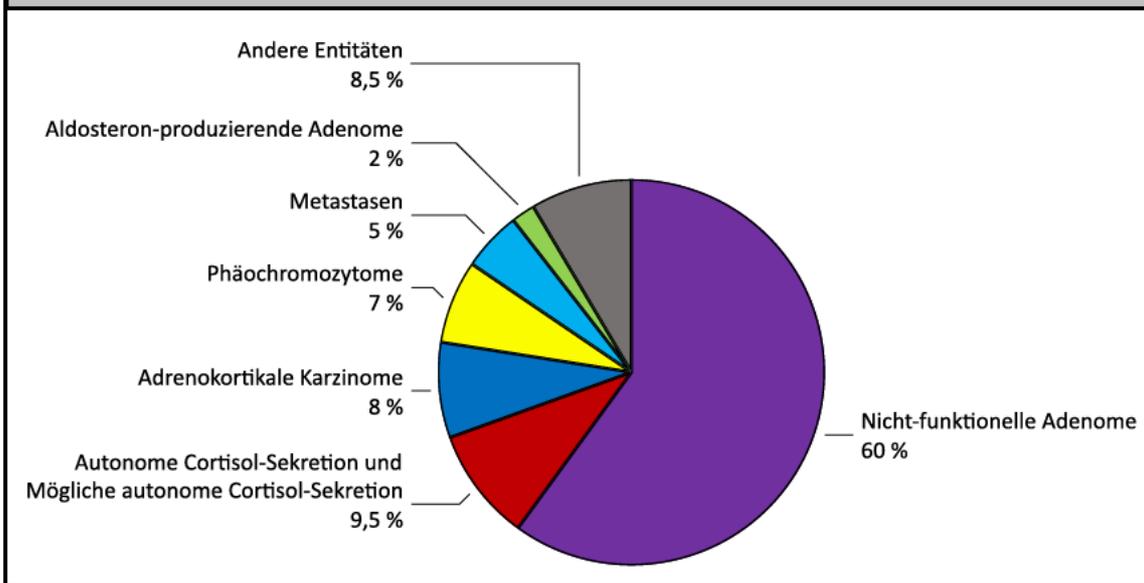
1.2 RAUMFORDERUNGEN DER NEBENNIEREN

1.2.1 Adrenale Tumorentitäten

1.2.1.1 Typische adrenale Tumorentitäten

Nebennieren-Tumoren können benigne oder maligne, hormonaktiv oder –inaktiv bzw. in Rinde oder Mark lokalisiert sein. Am häufigsten sind hierbei nicht-funktionelle adrenokortikale Adenome (NFA) (*siehe Abbildung 2*) [1]. Adenome sind in aller Regel gut umschriebene, bekapselte Tumoren mit hohem Fettgehalt [17]. Meist treten sie solitär auf, z.T. aber auch multifokal und/ oder bilateral [1].

Abb. 2: Häufigkeit adrenaler Tumorentitäten



Legende: Kreisdiagramm mit Häufigkeiten adrenaler Tumorentitäten. Quelle: Modifiziert nach der tabellarischen Erfassung von [1], eigene Darstellung

Nicht-funktionelle Adenome

NFA bedingen meist keine relevanten klinischen und/oder biochemischen Veränderungen und stellen mit 60 % die häufigste benigne Nebennieren-Tumorentität dar [1].

Cortisol-produzierende Nebennieren-Tumoren

Abhängig von der eingesetzten diagnostischen Methode können erhöhte Cortisol-Spiegel bei 1 bis 29 % der Patienten mit Nebennierenadenom beobachtet werden [1]. Dieser meist milde Cortisol-Exzess induziert in der Regel keine manifesten Symptome, er bleibt klinisch „stumm“ [18, 19]. Historisch wurde hierfür der Begriff „subklinisches Cushing-Syndrom“ verwendet. 2016 wurde die erste Leitlinie zum Vorgehen bei Nebennieren-Inzidentalomen publiziert [1]. In dieser wurde die historische Bezeichnung als ungeeignet angesehen, da es im Verlauf nur bei <1% der Fälle tatsächlich zur Entwicklung eines manifesten Cushing-Syndroms kommt [1, 19-22]. Deswegen wurde der Begriff autonome Cortisol-Sekretion (ACS) neu etabliert. Desweiteren gibt es Tumoren, die einen intermediären Phänotyp zeigen, bei denen

weder von einer hormonellen Inaktivität noch von einem gesicherten Hypercortisolismus gesprochen werden kann. Hierbei handelt es sich gemäß obiger Leitlinie um Patienten mit möglicher ACS (MACS). MACS und ACS werden dabei ausschließlich laborchemisch anhand der Höhe des Dexamethason-supprimierten Serumcortisols unterschieden [1].

Die klinische Ausprägung eines Hypercortisolismus wird als Cushing-Syndrom bezeichnet. Die hiermit assoziierten Stigmata illustriert *Tabelle 1*.

Tab. 1: Klinische Merkmale des Cushing-Syndroms

Legende: Typische Charakteristika von Patienten mit Cushing-Syndrom. Sie werden in einer alphabetischer Ordnung wiedergegeben. Quelle: Übersetzt aus dem Englischen und teilweise modifiziert nach [23].

Symptome	Zeichen	Überlappende Merkmale
<ul style="list-style-type: none"> • Appetitssteigerung • Depression • Fatigue • Gewichtszunahme • Konzentrationsstörung • Libido-Verlust • Reizbarkeit • Rückenschmerzen • Schlaflosigkeit • Zyklusstörungen 	<ul style="list-style-type: none"> • Adipositas • Akne • Alopezie • Fettansammlungen an typischen Lokalisationen (z.B. dorsozervikal) • Gesichtsfülle und -plethora • Hämatomneigung • Hautatrophie • Hirsutismus • Myopathie (v.a. proximal) • Ödeme (v.a. peripher) • Striae rubrae • Wundheilungsstörung 	<ul style="list-style-type: none"> • Arterielle Hypertonie • Diabetes mellitus Typ 2 • Hypokaliämie • Infektion • Nebennieren-Inzidentalom • Nephrolithiasis • Osteoporose • Polyzystisches Ovarialsyndrom

Ein Cushing-Syndrom kann entweder exogen oder endogen hervorgerufen werden, wobei die exogene (in aller Regel iatrogene) Form deutlich häufiger ist [23]. Bei der viel selteneren endogenen Genese, deren Inzidenz bei 2 bis 3 Fällen / 1 Mio Einwohner pro Jahr [24, 25] liegt, werden ACTH-abhängige (d.h. zentrale bzw. hypophysäre vs. periphere bzw. ektope) von ACTH-unabhängigen (adrenalen) Subtypen unterschieden [23]. Letztere machen dabei ungefähr 15% der endogenen Cushing-Fälle aus. Die ursächlichen Raumforderungen werden meist nicht zufällig diagnostiziert, sondern bei der Abklärung von typischen mit einem Cushing-Syndrom vergesellschafteten Symptomen [26, 27].

Aldosteron-produzierende Adenome

Aldosteron-produzierende Adenome sind benigne Raumforderungen, die in der Zona glomerulosa der Nebennierenrinde auftreten [28] und ca. 2% der Nebennierentumoren ausmachen [1]. Sie sind für ungefähr 1/3 der primären Hyperaldosteronismusfälle verantwortlich, während etwa 2/3 der Fälle auf eine bilaterale Nebennierenrinden-Hyperplasie zurückgeführt werden können [29]. Ein primärer Hyperaldosteronismus ist bei über 10% der Hypertoniker nachzuweisen [30], weshalb ein Aldosteron-produzierendes Adenom im Vergleich zu anderen adrenalen Tumorentitäten mit überschießender Hormonproduktion verhältnismäßig häufig ist. Unabhängig von der zugrundeliegenden Ursache resultiert eine gesteigerte Sekretion von Aldosteron mit nachfolgender Elektrolytverschiebung (Natriumretention bei erhöhter Kaliumsekretion). Klinisch fällt insbesondere eine therapierefraktäre arterielle Hypertonie auf. Nur eine Minderheit der Aldosteron-produzierenden Adenome präsentiert die initial von Jerome W. Conn postulierte (und somit „klassische“) Trias aus Hypertonie, Hypokaliämie und metabolischer Azidose [30-33].

Sexualhormon-produzierende Tumoren

Eine gesteigerte adrenale Androgen- oder Östrogenproduktion ist zumeist durch eine maligne adrenokortikale Raumforderung bedingt [34, 35]. Bei Frauen kann eine Hyperandrogenämie eine Virilisierung mit androgener Alopezie, Hirsutismus und Zyklusstörungen bedingen. Bei Männern können abnormale Östrogenwerte u.a. Gynäkomastie und Libidoverlust verursachen. Da der Hauptsyntheseort für die geschlechtsspezifischen Sexualhormone jedoch die Gonaden sind, hat eine überschießende adrenale Sekretion von Androgenen bei Männern bzw. Östrogen bei Frauen meist keine relevante klinische Beeinträchtigung zur Folge [35, 36].

Phäochromozytome

Phäochromozytome sind Tumoren, die von den chromaffinen Zellen des Nebennierenmarks ausgehen und unkontrolliert Katecholamine (in 2/3 Adrenalin und Noradrenalin) freisetzen [37, 38]. Die jährliche Inzidenz liegt bei 5 Fällen / 1 Mio.

Einwohner [38]. Sie machen ca. 7% der Nebennieren-Tumoren aus [1]. 10 bis 20% aller Phäochromozytome betreffen jüngere Patienten, insbesondere Kinder, wobei hier meist eine Assoziation mit hereditären Syndromen besteht (z.B. Multiple Endokrine Neoplasie Typ II). Neben anfallsartig oder dauerhaft auftretenden hypertensiven Episoden können häufig Blässe, Palpitationen, Schweißausbrüche, Tremor und Übelkeit beobachtet werden [37-39].

Mindestens 10% aller Phäochromozytome sind bösartig [40]. Im Gegensatz zu den meisten anderen Malignomen gibt es keine histologischen Kennzeichen, die bei einem Phäochromozytom eine zuverlässige Dignitätsbestimmung erlauben. Malignität wird bei Phäochromozytomen somit allein durch das Vorhandensein von Fernmetastasen definiert. Am häufigsten befinden sich letztere in Lymphknoten, Knochen, Leber oder Lungen [40-43].

Adrenokortikale Karzinome

Adrenokortikale Karzinome (engl. „adrenocortical carcinoma“, ACC) entstammen Zellen der Nebennierenrinde. Sie gehören zu den aggressivsten endokrinen Malignomen überhaupt. Ihre Inzidenz liegt bei 0,7 bis 2 Fällen / 1 Mio. Einwohner / Jahr [34, 44]. Am häufigsten sind Erwachsene im 4. bis 5. Lebensjahrzehnt betroffen, wobei Frauen etwas öfter erkranken als Männer (Verhältnis 1,5:1) [44]. Bei 60 bis 80 % der Patienten liegen initial hormonelle Störungen vor, wobei es sich zumeist um einen Hypercortisolismus und/oder eine Hyperandrogenämie handelt [34, 40, 44, 45]. Ein Hyperaldosteronismus ist hingegen selten [44, 46]. Aufgrund von sich zum Teil erst im längerfristigen Verlauf manifestierender (nachteiliger) Hormoneffekte sowie des oftmals nicht wesentlich beeinträchtigten Allgemeinbefindens werden auch 20 bis 30 % der ACC nur zufällig entdeckt [45]. In manchen Fällen können Tumorgröße-assoziierte Beschwerden wie Rücken-, Flanken- oder Oberbauchschmerzen beobachtet werden [44]. Metastasen sind vor allem in Lunge, Leber und Knochen lokalisiert [44, 45].

1.2.1.2 Weitere adrenale Tumorentitäten

Es gibt eine Vielzahl weiterer gut- und bösartiger Nebennieren-Tumoren, die jedoch

allesamt eher selten vorkommen [1]. Sie sind nachfolgend in alphabetischer Ordnung wiedergegeben.

Angiomyolipome

Benigne Tumoren mit hohem Lipidgehalt, die aus perivaskulären Epitheloidzellen entstehen und u.a. auch adrenal auftreten können [47].

Ganglioneurome und Schwannome

Diese beiden Tumorentitäten stellen meist gutartige Neoplasien dar, die aus dem sympathischen Nervengewebe des Nebennierenmarks oder Grenzstrangs stammen. Ganglioneurome bestehen aus Ganglienzellen, Schwann-Zellen, Bindegewebe und Nervenfasern; Schwannome dagegen v.a. aus Schwann-Zellen [48-50].

Leiomyosarkome

Hierbei handelt es sich um seltene, von glatten Muskelzellen der adrenalen Venen ausgehende Malignome mit Tendenz zur hämatogenen Metastasierung [51].

Metastasen

Die Nebennieren stellen einen häufigen Ansiedlungsort für extra-adrenale Karzinome dar [52]. An diesen weisen Bronchial- und Mammakarzinome den größten Anteil auf, darüber hinaus sind z.B. Melanome, gastrointestinale Tumoren und Nierenzell- bzw. Ovarialkarzinome für adrenale Filiae ursächlich [26, 53, 54]. Nebennieren-Metastasen können entweder im Rahmen gezielter Staginguntersuchungen oder aber zufällig auffallen (wenn noch kein Tumorleiden bekannt ist) [52]. Nebennieren-Tumoren, die während eines Stagings entdeckt werden, sind in bis zu 75 % Metastasen [26, 55].

Myelolipome

Adrenale Myelolipome sind gutartige Neoplasien, die aus hämatopoetischem und fetthaltigem Gewebe bestehen. Sie treten meist unilateral und solitär auf. In über 90 % sind Myelolipome hormonell inaktiv. Obwohl sie langsam wachsen und bei Erstdiagnose

einen durchschnittlichen Durchmesser von bis zu 10,2 cm aufweisen [56], haben Betroffene nur selten relevante klinische Beschwerden [56, 57].

Non-Hodgkin-Lymphome

Sammelbegriff für maligne Erkrankungen des lymphatischen Gewebes, wobei die Nebennieren sehr selten (<1 %) den primären Manifestationsort darstellen [58].

Zysten

Zysten sind regelhaft benigne Hohlräume, die mit Flüssigkeit gefüllt sind [59].

1.2.2 Adrenale Inzidentalome

Nebennieren-Tumoren fallen häufig zufällig im Rahmen von Bildgebungen auf, die zur Abklärung nicht primär Nebennieren-assoziiierter Beschwerden durchgeführt werden. Das initial eingesetzte bildgebende Verfahren (z.B. Sonographie, Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT)) ist dabei unerheblich. Diese zufällig entdeckten Raumforderungen werden auch als „Nebennieren-Inzidentalome“ bezeichnet [1, 60]. Der Begriff stammt aus dem Englischen „incidental“, was auf Deutsch „zufällig“ bedeutet.

Über die letzten Jahre wurden zunehmend mehr Nebennieren-Inzidentalome diagnostiziert, was mutmaßlich vor allem durch den häufigeren Einsatz und die bessere Qualität bildgebender Verfahren begründet sein dürfte [61]. Heutzutage zählen Nebennieren-Inzidentalome zu den häufigsten Tumoren des Menschen überhaupt [62]. Laut Obduktions- und Bildgebungsstudien weisen 2 bis 3 % der Erwachsenen einen Nebennieren-Tumor auf, wobei die Rate mit zunehmendem Alter ansteigt. Dementsprechend sind bis zu 10 % der über 70-jährigen betroffen [26, 60, 61, 63-65]. Nebennieren-Inzidentalome betreffen beide Geschlechter in gleicher Frequenz [60], wobei die Geschwulste häufiger auf der linken Seite aufzufinden sind [66]. Die zur Diagnose eines Nebennieren-Inzidentaloms minimal erforderliche Tumorgroße wird in der Literatur mit 1 cm angegeben [1].

1.2.3 Nicht-Aldosteron-produzierende adrenokortikale Adenome (NAPACA)

Im Europäischen Netzwerk zur Erforschung von Nebennieren-Tumoren (engl. „European Network for the Study of Adrenal Tumours“, ENSAT) werden Datensätze zu adrenalen Tumorentitäten gesammelt [67]). Eine der untersuchten Gruppen dieses Registers stellen die „Nicht-Aldosteron-produzierenden adrenokortikalen Adenome“ (engl. „non-aldosterone-producing adrenocortical adenomas“, NAPACA) dar. Hierunter werden alle benignen Raumforderungen der Nebennierenrinde verstanden, die vorrangig weder Aldosteron noch Androgene sezernieren. Dementsprechend umfasst die NAPACA-Gruppe vier adrenale Tumorentitäten: NFA sowie Adenome mit MACS, ACS oder manifestem Cushing-Syndrom [68].

1.3 DIAGNOSTIK BEI ERSTDIAGNOSE EINES NEBENNIEREN-INZIDENTALOMS

Der Begriff „Inzidentalom“ entspricht keiner eigenständigen Diagnose. Lange fehlten für die weitere diagnostische Aufarbeitung adrenaler Zufallsbefunde allgemein anerkannte Handlungsempfehlungen. Aus diesem Grund erarbeitete eine Expertengruppe mit Vertretern der Europäischen Gesellschaft für Endokrinologie (engl. „European Society of Endocrinology“, ESE) sowie des ENSAT-Registers eine formale Richtschnur, welche 2016 publiziert wurde [1]. In dieser ersten Leitlinie zum Management von Nebennieren-Inzidentalomen wird empfohlen, die Tumorentität anhand einer standardisierten radiologischen, klinischen und laborchemischen Abklärung festzulegen.

1.3.1 Radiologische Diagnostik

Laut ESE/ENSAT-Leitlinie [1] sollte bei Nachweis eines Nebennieren-Inzidentaloms zunächst abgeklärt werden, ob der Befund gut- oder bösartig ist.

In den letzten Jahren hat die CT zunehmend an Bedeutung gewonnen und ist nun das dominierende Verfahren bei der Detektion von Nebennieren-Inzidentalomen [69]. Zur

Abklärung der Dignität stellt die native CT gemäß der ESE-/ENSAT-Leitlinie die Bildgebung der ersten Wahl dar. Die Datenlage zu anderen bildgebenden Modalitäten ist deutlich geringer. Als zweitrangige Verfahren werden eine CT mit Kontrastmittelgabe und washout-Analyse, eine MRT mit chemical-shift-imaging oder eine kombinierte 18-Fluorodeoxyglukose-Positronenemissionstomographie/CT (FDG-PET/CT) vorgeschlagen. Eine klare Empfehlung für eines der Verfahren besteht aktuell nicht. Welche Modalität letztendlich gewählt wird, sollte laut ESE/ENSAT-Leitlinie individuell entschieden werden [1].

Falls der Befund der initialen Bildgebung nicht eindeutig ist bieten sich drei weitere Optionen an: eine Folgebildgebung in 6 bis 12 Monaten, eine sofortige Folgebildgebung mit einer anderen Modalität oder eine unmittelbare Adrenalektomie. Die Entscheidung hierüber sollte durch ein interdisziplinäres Tumorboard unter Berücksichtigung von Faktoren wie Konstitution und Behandlungswunsch des Patienten sowie der wahrscheinlichen Tumordignität getroffen werden. Eine Folgebildgebung nach 6 bis 12 Monaten erlaubt es, Aussagen über den Größenverlauf des Inzidentaloms und folglich auch (zumindest indirekt) über dessen Dignität zu treffen [1]. Bösartige adrenale Befunde sind durch ihr ausgeprägtes und schnelles Wachstum charakterisiert [34, 45]. Entsprechend können weitestgehend größenkonstante Befunde als benigne eingestuft werden, während eine Größenprogredienz von mindestens 5 mm bzw. 20 % innerhalb von 6 bis 12 Monaten als suspekt gilt [1].

1.3.2 Klinisch-endokrinologische Evaluation

Patienten mit Nebennieren-Inzidentalom können bei Erstdiagnose klinische Manifestationen eines zugrunde liegenden Hormon-Exzesses präsentieren, ohne im Vorfeld diesbezüglich auffällig geworden zu sein. Dies wird u.a. dadurch erklärt, dass Patienten und Ärzte unterschiedlich für derartige Zeichen sensibilisiert sind [18, 70]. Deswegen wird bei jedem Patienten mit neu diagnostiziertem Nebennieren-Inzidentalom eine eingehende klinische Evaluation empfohlen (inklusive Anamnese und körperlicher Untersuchung). Dabei ist insbesondere auf typische Beschwerden

adrenaler Tumorentitäten zu achten. Fallen so z.B. Cushing-Stigmata auf (*siehe Tabelle 1*), sollte nach den erkrankungsspezifischen Leitlinien vorgegangen werden [23].

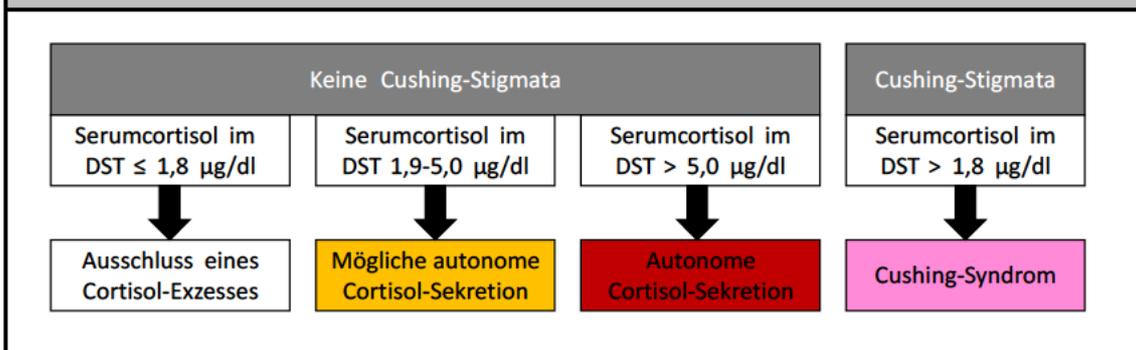
1.3.3 Laborchemische Diagnostik

Bei Nebennieren-Inzidentalomen können auch ohne klinische Symptome laborchemische Auffälligkeiten bestehen [60, 71]. Deshalb empfiehlt die ESE/ENSAT-Leitlinie bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eines Nebennieren-Inzidentaloms den Ausschluss eines relevanten Hormon-Exzesses [1].

Ausschluss eines Cortisol-Exzesses

Zum Ausschluss eines relevanten Hypercortisolismus soll bei allen Patienten mit Nebennieren-Inzidentalom ein 1 mg Dexamethason-Suppressionstest (DST) erfolgen [1]. Die Rationale dieses Testverfahrens ist, dass hochdosierte exogene Glukokortikoide eine negative Rückkopplung auf die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse ausüben und somit schlussendlich die endogene Cortisol-Sekretion supprimieren. Nach der oralen Einnahme von 1 mg Dexamethason um 23:00 Uhr erfolgt am Folgetag zwischen 8:00 und 9:00 Uhr eine Blutentnahme zur Bestimmung des Serumcortisols [72]. Wird das Serumcortisol nach Dexamethason-Einnahme ausreichend supprimiert, kann ein Cortisol-Exzess ausgeschlossen werden. Liegen im Gegenteil erhöhte Cortisolwerte vor, produziert der Nebennieren-Tumor wahrscheinlich autonom Cortisol. Die Serumcortisol-Ergebnisse im DST werden in *Abbildung 3* definiert [1].

Abb. 3: Beurteilung des Dexamethason-Hemmtests gemäß ESE/ENSAT-Leitlinie



Legende: Einteilung der Serumcortisolwerte im DST in Kategorien gemäß ESE/ENSAT-Leitlinie. Abkürzung: DST (Dexamethason-Suppressionstest). Quelle: [1]; eigene Darstellung.

Bei Nachweis einer überschießenden Cortisol-Sekretion empfiehlt die ESE/ENSAT-Leitlinie die Durchführung weiterer biochemischer Untersuchungen. Ein relevantes Cushing-Syndrom lässt sich durch erhöhte Werte des freien Cortisols im 24h-Sammelurin oder des spätabendlichen Speichelcortisols nachweisen. Außerdem kommt eine Wiederholung des DST in Frage (entweder mit der üblichen Dosis von 1 mg oder auch in höheren Dosierungen von bis zu 8 mg Dexamethason). Die Höhe des morgendlichen basalen ACTH im Plasma erlaubt eine Differenzierung zwischen ACTH-abhängigen und ACTH-unabhängigen Cushing-Formen [1, 23].

Ausschluss eines Katecholamin-Exzesses

Metanephine sind die Abbauprodukte von Katecholaminen. Da sie das individuelle Katecholamin-Niveau aufgrund ihrer längeren Halbwertszeit zuverlässiger abbilden, sind sie den Katecholaminen diagnostisch überlegen. Bei erhöhten Metanephrinen in Plasma und/oder 24h-Sammelurin besteht der Verdacht auf einen Katecholamin-Exzess, wodurch eine weiterführende Abklärung erforderlich wird [1, 37-39]. Aufgrund der hohen Sensitivität v.a. der Plasma-Metanephine werden hierdurch fast alle Phäochromozytome zuverlässig erfasst. Ein häufiges klinisches Problem sind falsch-positive Befunde aufgrund inadäquater Bedingungen im Rahmen der Blutentnahme (z.B. Probengewinnung ohne ausreichend lange Ruhephase im Vorfeld oder in sitzender statt wie empfohlen in liegender Körperposition). Dementsprechend erfolgt bei Nachweis erhöhter Metanephine regelhaft zunächst eine Testwiederholung, wobei

dann insbesondere auf eine suffiziente Präanalytik geachtet werden muss. In manchen Konstellationen können zudem Bestätigungstests notwendig sein, um die Diagnose zu erhärten (z.B. Clonidin-Hemmtest bei isoliertem Nachweis erhöhter Normetanephrine) [37, 38] [73, 74].

Ausschluss eines Aldosteron-Exzesses

Bei Patienten mit arterieller Hypertonie und/oder Hypokaliämie wird die Bestimmung des Aldosteron-Renin-Quotienten empfohlen, um einen Hyperaldosteronismus auszuschließen. Ist der Aldosteron-Renin-Quotient unauffällig, liegt mit hoher Wahrscheinlichkeit kein Aldosteron-Exzess vor [1, 30, 33]. Ist der Aldosteron-Renin-Quotient dagegen erhöht, wird ein Bestätigungstest empfohlen. In Frage kommt hierfür z.B. der Kochsalzbelastungstest. Ist auch dieser Test auffällig, folgen weitere Maßnahmen zur Lokalisationsdiagnostik (z.B. Nebennieren-Venen-Katheter, radiologische Schnittbildgebung) [30, 33].

Ausschluss eines Sexualhormon-Exzesses

Wenn bei Patienten bildmorphologisch ein ACC vermutet wird, sollte ein erweiterter Hormonstatus erhoben werden. Hierzu gehört insbesondere auch die Bestimmung der Sexualhormone und deren Vorläufer im Serum. Relevante Hormone sind hierbei DHEAS, Androstendion, 17-OH-Progesteron und freies Testosteron bei Frauen bzw. Östradiol bei Männern und postmenopausalen Frauen [1, 75]. Sind diese Parameter erhöht, kann dies auf einen potentiell malignen Nebennierenbefund hinweisen [34, 35].

1.4 NACHSORGE UND THERAPIE VON NEBENNIEREN-INZIDENTALOMEN

Je nach Tumorentität sind ggf. regelmäßige Kontrollen oder auch therapeutische Maßnahmen erforderlich.

1.4.1 Leitliniengerechte konservative Nachsorge

Da es sich bei einem Nebennieren-Inzidentalom in aller Regel um einen benignen und hormonell inaktiven Befund handelt, ist in den meisten Fällen ein konservatives Vorgehen möglich. In der ESE/ENSAT-Leitlinie wird sogar explizit empfohlen, klinisch unauffällige NFA mit einem Tumordurchmesser von < 4 cm und fehlenden Verdachtsmomenten für ein malignes Geschehen in der nativen CT nicht weiter nachzukontrollieren. Dafür wird bei allen bildmorphologisch benignen Raumforderungen, die ≥ 4 cm groß sind, unabhängig von der hormonellen Aktivität eine Folgebildgebung nach 6 bis 12 Monaten empfohlen [1].

Auch bei Nachweis einer MACS oder ACS ist regelhaft ein konservatives Procedere möglich. Gemäß ESE/ENSAT-Leitlinie sind bei Patienten mit MACS und assoziierten Komorbiditäten (z.B. Adipositas, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus Typ 2 oder Osteoporose) sowie Patienten mit ACS (unabhängig von möglichen Komorbiditäten) jährlich endokrinologische Nachsorgeuntersuchungen indiziert (*siehe Abbildung 4*). Letztere sollen klinische und laborchemische Untersuchungen (mit Fokus auf einen sich möglicherweise ausbildenden relevanten Hypercortisolismus und hiermit assoziierte Komorbiditäten) beinhalten. Falls eine hormonelle und/oder klinische Verschlechterung auftritt, kann ggf. auch eine Operation indiziert sein. Bleiben die Befunde jedoch über einen Zeitraum von 2 bis 4 Jahren stabil, sind laut Leitlinie vor allem bei Patienten mit MACS regelhaft keine weiteren Maßnahmen mehr erforderlich. Eine erweiterte hormonelle Abklärung ist immer dann sinnvoll, wenn sich Verdachtsmomente für eine relevante Endokrinopathie abseits eines Glukokortikoid-Exzesses (z.B. Phäochromozytom) ergeben [1].

Abb. 4: Empfehlungen zur Nachsorge von Nebennieren-Inzidentalomen gemäß ESE/ENSAT-Leitlinie

Tumorentität	NFA		MACS		ACS	
Mögliche Cortisol-assoziierte Erkrankungen? ¹	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja
Operation indiziert? ²	Nein	Nein	Nein	Selten ³	Selten ³	Teilweise häufiger ³
Kontrolle des Cortisol-Exzess und der Komorbiditäten ⁴	Nein	Nein	Nein	Ja	Ja	Ja

Legende: Vorschläge der ESE/ENSAT-Leitlinie hinsichtlich Nachsorge und Therapie von Patienten mit Nebennieren-Inzidentalomen. ¹z.B. Adipositas, arterielle Hypertonie oder Diabetes mellitus Typ 2 ²Operationsindikation in Abhängigkeit von Alter und Wunsch des Patienten ³Immer individuelle Abwägung erforderlich ⁴Nachsorge für 2-4 Jahre. **Abkürzungen:** ACS (Autonome Cortisol-Sekretion), MACS (Mögliche ACS), NFA (Nicht-funktionelles Adenom). **Quelle:** In Anlehnung an [1]

Diese radiologischen und endokrinologischen Kontrollen werden insbesondere auch deshalb empfohlen, da sich Dignität und Hormonaktivität im Verlauf potenziell ändern können. Insgesamt erscheint das Risiko für solche Veränderungen gering, was jedoch durchaus Gegenstand kontroverser Diskussionen ist [1, 76].

1.4.2 Leitliniengerechtes operatives Vorgehen

Die Adrenaektomie stellt ein chirurgisches Verfahren dar, bei dem die Nebenniere (in aller Regel komplett) reseziert wird. Sie kann entweder minimalinvasiv oder offen erfolgen [1, 52]. Unter Berücksichtigung diverser Leitlinien bestehen zwei Hauptindikationen für eine Adrenaektomie:

- Bei suspekten oder malignomtypischen Raumforderungen, die an ein ACC denken lassen, stellt die Operation die einzige potentiell kurative Therapieoption dar. Je nach Invasivität kann die Mitresektion von Lymphknoten und Nachbarorganen (wie z.B. Niere oder Milz) erforderlich sein [44, 52].
- Bei Nachweis eines adrenalen Hormon-Exzessen mit assoziierten klinischen Beschwerden (z.B. Cushing-Syndrom, Phäochromozytom, Conn-Syndrom) soll durch eine operative Resektion des ursächlichen Tumors eine klinische

Rekonvaleszenz erzielt werden [1, 30, 37, 52, 77].

Das ideale Vorgehen bei Nebennieren-Inzidentalomen mit MACS oder ACS wird derzeit noch kontrovers diskutiert. Gemäß aktueller Leitlinien muss die Operationsindikation individuell gestellt werden (was vor allem auch von den vorhandenen Komorbiditäten und dem klinischen Verlauf abhängig ist; siehe auch *Abbildung 4*) [1, 52].

1.5 PROGNOSE VON PATIENTEN MIT NEBENNIEREN-INZIDENTALOMEN

Zwar wurden in den letzten Jahren diagnostische und therapeutische Handlungsempfehlungen hinsichtlich eines Nebennieren-Inzidentaloms publiziert [1]. Der tatsächliche Krankheitswert dieser Raumforderungen ist bisher jedoch noch nicht abschließend geklärt.

1.5.1 Einfluss adrenaler Tumoren auf die Morbidität

Die Hormonaktivität eines Nebennieren-Inzidentaloms spielt bei der Ausbildung von Komorbiditäten offenkundig eine ausschlaggebende Rolle. Eine besondere Stellung nehmen Patienten mit MACS und ACS ein. Per definitionem weisen sie zwar keine sichtbaren Stigmata auf, dennoch sind bei ihnen typische Komorbiditäten zu beobachten [18, 69, 76, 78-83]. Deshalb wird bei dieser Patientengruppe schon bei Erstdiagnose ein gezieltes Screening auf kardiovaskuläre Risikofaktoren wie eine arterielle Hypertonie und eine gestörte Glukosetoleranz empfohlen [1]. Auch bei Nachweis eines Cushing-Syndroms [83, 84], eines Aldosteron-produzierenden Adenoms [85-87] oder eines Phäochromozytoms [88] ist mit dem gehäuften Auftreten kardiovaskulärer Risikofaktoren bzw. Ereignisse zu rechnen. *Tabelle 2* gibt Entitätenspezifische Assoziationen wieder, die häufig in der Literatur genannt werden.

Tab. 2: Übersicht Tumor-spezifischer Komorbiditäten

Legende: Typischerweise mit bestimmten Tumorentitäten assoziierte Komorbiditäten. Abkürzungen: ACS (Autonome Cortisol-Sekretion), APA (Aldosteron-produzierendes Adenom), CS (Cushing-Syndrom), MACS (Mögliche autonome Cortisol-Sekretion), NFA (Nicht-funktionelles Adenom), PHÄO (Phäochromozytom). Quellen: NFA [89-91], MACS [1, 76, 78-80, 92], ACS [1, 18, 76, 79, 81, 83, 92], CS [83, 91, 93, 94], PHÄO [95-97], APA [85, 86]; Eigene Darstellung.

	Arterielle Hypertonie	Glukose-toleranzstörung	Diabetes mellitus Typ 2	Dyslipidämie	Adipositas
NFA		✓			
MACS	✓	✓	✓		✓
ACS	✓	✓	✓	✓	✓
CS	✓	✓	✓	✓	✓
APA	✓	✓	✓	✓	✓
PHÄO	✓	✓	✓	✓	

1.5.2 Einfluss adrener Tumoren auf die Mortalität

1.5.2.1 Mortalität bei klinisch stummen benignen Nebennierenadenomen

Inwiefern die Mortalität von Patienten mit NFA, MACS und ACS beeinflusst wird, ist Gegenstand aktueller Untersuchungen. Studien aus Italien [92], Großbritannien [98] und Schweden [80, 82] haben gezeigt, dass Patienten mit MACS und ACS eine höhere Mortalität aufweisen als Patienten mit NFA. Hierbei ist das Outcome mit dem Ausmaß des Cortisol-Überschusses (objektiviert anhand des Serumcortisols im DST) assoziiert. In einer kürzlich erschienenen Metaanalyse zeigte sich allerdings kein signifikanter Unterschied bezüglich des Überlebens von Patienten mit NFA und MACS bzw. ACS [76]. Interessanterweise sind offenkundig nicht nur Dauer und Ausmaß eines Cortisol-Überschusses, sondern auch die Entwicklungen der hormonellen Aktivität im Beobachtungsverlauf entscheidend. So wiesen Patienten mit verlaufsstabilem NFA ein besseres Überleben auf als solche, die sich von einem NFA hin zu einem MACS bzw. ACS entwickelten oder dauerhaft unter einem MACS bzw. ACS litten [92]. Die häufigste Todesursache ist bei MACS und ACS umstritten. Während einige Autoren von primär kardiovaskulär-bedingten Todesfällen ausgehen [76, 82, 92], beobachteten andere das vorrangige Auftreten infektiöser [98] oder maligner Prozesse [80].

1.5.2.2 Mortalität bei Nebennieren-Tumoren mit manifester Hormonaktivität

Allgemein anerkannt ist, dass ein florides endogenes Cushing-Syndrom zu einem verringerten Gesamtüberleben führt [24, 93, 94, 99-101]. Todesursachen sind hierbei vorrangig kardiovaskulärer (z.B. durch Myokardinfarkte oder Schlaganfälle), thromboembolischer (z.B. Thrombosen oder Lungenembolien) und infektiöser (z.B. opportunistische Infektionen, schwerwiegende Infekte) Natur [77]. Am Anfang des 20. Jahrhunderts betrug das mediane Überleben der betroffenen Patienten lediglich 4,6 Jahre [102, 103]. Auch heutzutage geht ein aktives Cushing-Syndrom im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung noch immer mit einer eingeschränkten Prognose einher, obwohl eine optimale Therapie des Cushing-Syndroms sowie der hiermit einhergehenden Komorbiditäten das Überleben verbessern können [24, 93, 94, 100, 101]. Dennoch besteht auch nach 10-jähriger Cushing-Remission immer noch eine verkürzte Lebenserwartung [104].

Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus weisen selbst nach primär erfolgreicher (medikamentöser oder operativer) Therapie eine erhöhte kardiovaskulär-bedingte Mortalität auf als essentielle Hypertoniker mit gleichen Blutdruckwerten [105, 106].

Auch im Fall eines Katecholamin-Exzesses ist die erhöhte Mortalität vorwiegend durch kardiovaskuläre Ereignisse bedingt [107-111]. Krisenhafte Blutdruckentgleisungen können hier z.B. mit einer hämodynamischen Instabilität und nachfolgenden Endorganschäden einhergehen [107-110]. Darüber hinaus wurde in manchen Studien eine erhöhte Rate an Zweitmalignomen (mit hierdurch bedingter erhöhter Mortalität) beobachtet [112, 113].

1.5.2.3 Mortalität bei malignen Nebennieren-Tumoren

Bei malignen Phäochromozytomen ist die tumorspezifische Mortalität deutlich höher als bei benignen Befunden [114]. Das 5-Jahres-Überleben beträgt zwischen 34 und 60 % [115, 116]. Hierbei spielt wahrscheinlich neben der Tumorgroße, Tumorlokalisierung und dem Vorhandensein von Mutationen [40, 116, 117] auch der Zeitpunkt des erstmaligen Nachweises einer Metastasierung eine Rolle. So ist es prognostisch günstiger, wenn Metastasen bereits vor einer Adrenaektomie entdeckt werden [118]. Die operative

Resektion des Primarius führt zu einer Verbesserung des Überlebens [119]. ACC gehören mit einem Tumorstadien-übergreifenden 5-Jahres-Überleben von < 40 % zu den prognostisch ungünstigsten Endokrinopathien [120-123]. In einem lokalisierten Erkrankungsstadium kann das Überleben durch die Operation deutlich verbessert werden [124]. Liegen allerdings Fernmetastasen vor, beträgt die mediane Überlebenszeit lediglich 15 Monate [125, 126]. Bestimmte Tumorklassifikationen und -marker erlauben ggf. eine bessere Einschätzung des Gesamtüberlebens [125, 127]. Nachteilig wirken sich u.a. ein hohes Patientenalter, eine Tumorgröße von > 12 cm, ein fortgeschrittenes Tumorstadium oder eine überschießende Cortisol-Sekretion aus [45, 125, 128, 129]. Immunhistochemische und histologische Marker können ebenfalls zur Outcome-Beurteilung genutzt werden [130]. Ein universeller Konsensus liegt derzeit jedoch noch nicht vor [45].

Das Outcome von Patienten mit adrenalen Metastasen ist maßgeblich abhängig von dem hierfür ursächlichen extra-adrenalen Malignom [69]. Das 5-Jahres-Überleben beträgt Entitäten-übergreifend ungefähr 25 % [131].

1.6 WESENTLICHE FRAGESTELLUNGEN DER VORLIEGENDEN STUDIE

Nebennieren-Inzidentalome werden mit zunehmender Häufigkeit diagnostiziert. Bisherige Untersuchungen zu ihren Charakteristika, ihrem potenziellen Umwandlungsvermögen in andere Tumorentitäten und ihrer prognostischen Bedeutung sind allerdings limitiert, die Beobachtungszeiträume sind überschaubar, die Patientenkohorten sind klein und die Tumorentitäten sind teilweise heterogen definiert (z.B. MACS oder ACS). Zur Situation in Deutschland liegen bisher überhaupt noch keine publizierten Daten vor. Gerade der Krankheitswert eines biochemisch evidenten, klinisch aber stummen Hormon-Exzesses (vorrangig im Sinne einer MACS oder ACS) wird kontrovers diskutiert. Unklar ist, ob hier überhaupt ein prognostischer Wert besteht [69, 76, 80, 82, 92, 98]. In Anlehnung an Studien aus Italien [92], Großbritannien [98] und Schweden [69, 80, 82] befasst sich die vorliegende Arbeit mit den Charakteristika, dem Verlauf und der Prognose von Patienten mit Nebennieren-Inzidentalom. Hierbei liegt ein besonderes Augenmerk auf der NAPACA-Gruppe und deren Mortalität.

Konkret ergeben sich folgende Fragestellungen:

1. Wie ist die Würzburger Nebennieren-Inzidentalomkohorte charakterisiert?
2. Entitäten-übergreifende Untersuchung aller Nebennieren-Inzidentalome:
 - a. Wie häufig kommt es im Verlauf der Nachbeobachtung zu Veränderungen von Hormonaktivität, Klinik oder Dignität, die eine andere Zuordnung als initial notwendig machen (z.B. hormoninaktiv zu -aktiv, MACS/ACS vs. florides Cushing-Syndrom, benigne zu maligne)?
 - b. Wie unterscheidet sich das Gesamtüberleben von Patienten mit Nebennieren-Inzidentalom in nach bezüglich Dignität und Hormonaktivität stratifizierten Patientengruppen?
3. Spezielle Untersuchungen des NAPACA-Subkollektivs:
 - a. Wie ist das Gesamtüberleben von NAPACA-Patienten, wenn man eine Stratifikation anhand des Serumcortisolwerts im 1 mg DST vornimmt?
 - b. Was sind die häufigsten Todesursachen?
 - c. Haben Änderungen der sekretorischen Aktivität im Verlauf der

Nachbeobachtung von NAPACA-Patienten eine prognostische Relevanz?

- d. Welchen Einfluss hat die Adrenalektomie auf das Gesamtüberleben der NAPACA?

2 METHODIK

2.1 STUDIENGRUNDLAGEN

2.1.1 Studiendesign

Die vorliegende klinische, longitudinale und beobachtende Studie beinhaltet vor allem eine umfangreiche retrospektive Datenerhebung von Patienten mit Nebennieren-Inzidentalom, welche sich am Universitätsklinikum Würzburg zwischen dem 01.01.1998 und dem 31.12.2017 in Behandlung befanden. Ein Teil der Patienten, die im Vorfeld keine umfassende diagnostische Abklärung erhalten hatten, wurde zusätzlich prospektiv untersucht. Dabei lag der Fokus der Arbeit von Frau Sarah Morell auf der Mortalität von Patienten mit NAPACA. Im Rahmen einer Tandemarbeit untersuchte Frau Stefanie Kranz vor allem die kardiovaskuläre Morbidität innerhalb dieser Patientengruppe [132].

2.1.2 Identifikation des Studienkollektivs

Zur Identifikation des Patientenkollektivs wurde Anfang 2015 eine digitale Arztbrief-Recherche durchgeführt. Dabei wurden sämtliche Arztbriefe erfasst, welche im Universitätsklinikum Würzburg seit 2004 unter Einschluss folgender Begriffe verfasst wurden (in alphabetischer Ordnung): ACC; Hippel; Inzidentalom & Adrenal; Inzidentalom & Dexa; MEN II; MEN 2; Multiple endokrine Neoplasie; Nebenniere & Adenom; Nebennierenadenom; Nebenniere & Inzidentalom; Nebennieren-Inzidentalom; Nebenniere & Karzinom; Nebennierenkarzinom; Nebenniere & Raumforderung; Nebennieren-Raumforderung; Nebenniere & Tumor; Nebennieren-Tumor; Neurofibromatose; Paragangliom; Phäochromozytom; Subklinisch & Cushing; Von-Hippel-Lindau-Syndrom; VHL.

Patienten, bei denen vor 2004 ein Nebennieren-Inzidentalom erstdiagnostiziert worden war, waren nicht zwingend (bzw. im Fall einer nach 2004 erfolgten Vorstellung im Universitätsklinikum Würzburg zumindest unvollständig) im digitalen Archivsystem aufgeführt und waren somit ggf. auch nicht im Rahmen der ersten Recherche

(vollständig) erfassbar. Weitere Patienten wurden demzufolge aus weiteren Erfassungssystemen (z.B. Archive oder Ordner) identifiziert. Patienten, die ab 2015 im Universitätsklinikum Würzburg erstmalig vorstellig wurden, konnten zusätzlich über die endokrinologische Abteilung des Universitätsklinikums Würzburg erfasst werden.

Im Anschluss an die Recherche erfolgte ein erster Selektionsschritt. Es wurden nur diejenigen Patienten eingeschlossen, welche mindestens einmal persönlich im Universitätsklinikum Würzburg vorstellig geworden waren und folgende Eigenschaften aufwiesen:

- Erstdiagnose des Nebennieren-Tumors zwischen 01.01.1998 und 31.12.2017;
- Patientenalter ≥ 18 Jahre bei Erstdiagnose des Nebennieren-Tumors;
- Mindestens ein eindeutiger Nebennieren-Tumor.

Ein zweiter Selektionsschritt diente der Identifikation von Patienten mit einem gesicherten Nebennieren-Inzidentalom, unabhängig von dessen Entität. Ausgeschlossen wurden Patienten mit:

- Nebennieren-Tumoren, die per Definition keine Inzidentalome waren.
 - Größe < 1 cm;
 - Primärmanifestation im Rahmen einer gezielten Diagnostik bei symptomatischen Patienten;
 - Primärmanifestation im Rahmen eines extra-adrenalen Malignomstaging;
 - Primärmanifestation im Rahmen der Abklärung hereditärer Syndrome, welche mit einer Häufung adrenaler Raumforderungen einhergehen;
 - Gemäß fachärztlicher Einschätzung kein Inzidentalom;
- Nebennieren-Tumoren, deren Entdeckungsumstände unklar blieben.

Ein dritter Selektionsschritt diente dazu, alle Nebennieren-Inzidentalome einer konkreten Tumorentität zuteilen zu können. Hierzu wurden folgende diagnostische Ausschlusskriterien festgelegt:

- Patienten mit unzureichender radiologischer Diagnostik;

- Patienten mit unzureichender oder fehlerbehafteter hormoneller Diagnostik;
- Patienten mit mutmaßlichem NAPACA, von denen kein DST-Ergebnis vorlag.

Anhand des vierten und letzten Selektionsschritts wurde das gemeinsame Studienkollektiv der Tandemarbeiten von Sarah Morell und Stefanie Kranz identifiziert.

Dieses deckte sich mit der Mortalitätskohorte. Exkludiert wurden:

- Patienten mit den folgenden Tumorentitäten:
 - ACC, die erstmals im Anschluss an eine Operation der Nebenniere(n) im Universitätsklinikum Würzburg vorstellig wurden (zur Vermeidung eines Entitäten-spezifischen Bias, weil Würzburg ein weltweites Referenzzentrum für ACC darstellt);
 - Nebennieren-Inzidentalome, welche der heterogenen Gruppe „Andere Entitäten“ zugeordnet wurden (in alphabetischer Reihenfolge): Angiolipome, Angiomyolipome, Ganglioneurome, Hämatome, Leiomyosarkome, Lymphome, Schwannome, Zysten; andere atypische Nebennieren-Raumforderungen;
- Patienten, die folgende Anforderungen nicht erfüllten (und bei denen somit keine prognostischen Aussagen möglich waren):
 - Keine Möglichkeit zur Erfassung von Follow-up-Daten (z.B. bei fehlendem Patienteninteresse oder Fehlen von Kontaktdaten);
 - Follow-up Dauer < 24 Monate (mit Ausnahme innerhalb dieser Zeitspanne verstorbener Patienten);
 - Aktive extra-adrenale Karzinome bei Erstdiagnose des Nebennieren-Inzidentaloms.

2.2 FESTLEGUNG DER TUMORENTITÄTEN

Um die Nebennieren-Inzidentalome einer konkreten Tumorentitäten zuordnen zu können, wurden diagnostische Kriterien definiert. Diese orientierten sich an der ESE/ENSAT-Leitlinie [1].

Zunächst erfolgte die Differenzierung in benigne und maligne Nebennieren-Tumoren. Von einem benignen Inzidentalom wurde ausgegangen, wenn mindestens eines der in *Tabelle 3* aufgeführten radiologischen Kriterien erfüllt war.

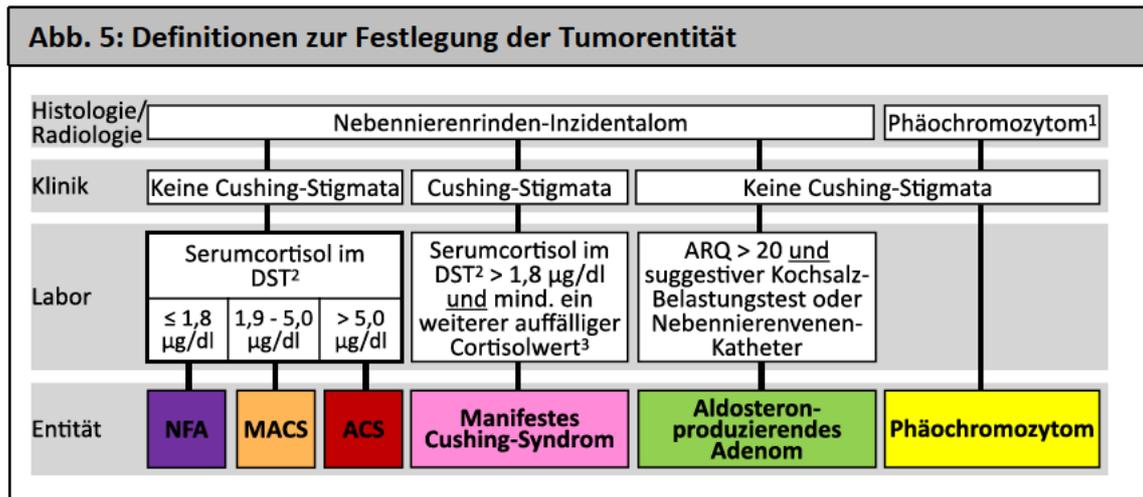
Tab. 3: Radiologische Kriterien zur Diagnose eines benignen Nebennieren-Inzidentaloms

Legende: Definierte Dignitätskriterien zur Diagnose eines benignen adrenalen Tumors. Wurde anstelle einer nativen CT eine alternative Schnittbildgebung zur Dignitätsbeurteilung genutzt, musste der Tumor als adenomtypisch klassifiziert worden sein (entweder in mindestens zwei verschiedenen Modalitäten oder wiederholt in einer gleichen Modalität). Abkürzungen: CT (Computertomographie), FDG (18-Fluorodeoxyglukose), MRT (Magnetresonanztomographie), PET (Positronenemissionstomographie). Quelle: in Anlehnung an [1], eigene Darstellung.

Annahme eines benignen Nebennieren-Inzidentaloms bei Vorliegen von mindestens 1 der folgenden Kriterien:	
Tumor histologisch Adenom oder Myelolipom	
Tumor in Schnittbildgebung adenomtypisch, d.h.:	
	<ul style="list-style-type: none"> · CT nativ: Tumor mit nativen Dichtewerte ≤ 10 Hounsfield-Einheiten; · CT mit Kontrastmittel: relatives Washout $> 40\%$ oder absolutes Washout $> 60\%$; · MRT mit chemical-shift-imaging: relevanter Signalabfall von der "in-" zur "out-" Phase oder radiologische Bewertung als "adenomtypisch"; · FDG-PET/CT: keine FDG-Aufnahme oder geringere FDG-Aufnahme als durch die Leber.
Tumor größenkonstant über ≥ 6 Monate (d.h. maximale Größenzunahme von 5 mm bzw. 20 %)	
Asymptomatischer Verlauf und unauffällige Nachsorge ≥ 60 Monaten	

Maligne Befunde oder andere Entitäten (z.B. Angiomyolipome, Zysten, Hämatome) wurden über eine durch Adrenalektomie (oder Biopsie) gewonnene Histologie zugeordnet. Bei Patienten, von denen keine (eindeutige) Histologie vorlag, wurde die mutmaßliche Dignität anhand einer fachärztlichen Einschätzung der radiologischen Befunde festgelegt. Phäochromozytome, deren Dignität nicht anhand der Histologie festgelegt werden kann, wurden als bösartig eingestuft, sofern Fernmetastasen vorlagen und andere maligne Erkrankungen unbekannt waren.

Für die abschließende Zuordnung zu einer konkreten Tumorentität waren neben der Dignität auch klinische und laborchemische Parameter relevant (siehe *Abbildung 5*). Im Fall mehrerer Laborergebnisse war grundsätzlich der zuerst durchgeführte Test relevant (außer, es gab eindeutige Hinweise für eine nicht korrekte Testdurchführung).

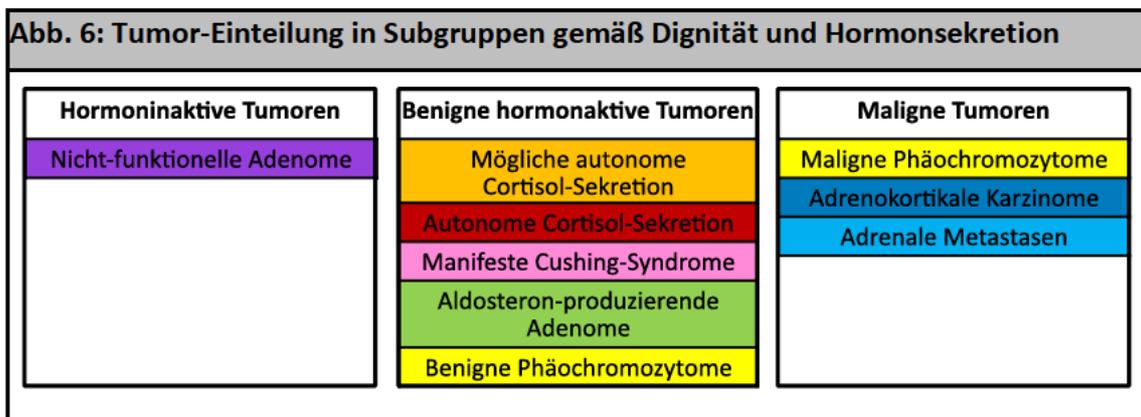


Legende: Vorgehen zur Festlegung der Tumorentitäten anhand histologischer, radiologischer, klinischer und laborchemischer Befunde. ¹Diagnose eines Phäochromozytoms anhand histologischer (nicht radiologischer) Kriterien; ²Im Regelfall 1 mg DST, bei Einsatz höherer Dexamethason-Dosierungen (z.B. 2 mg) Anwendung der gleichen Referenzbereiche wie beim 1 mg DST; ³Cortisol in Sammelurin oder Speichel. **Abkürzungen:** ACS (Autonome Cortisol-Sekretion), ARQ (Aldosteron-Renin-Quotient); MACS (Mögliche ACS), NFA (Nicht-funktionelles Adenom). **Quelle:** Eigene Darstellung.

Auch bei den malignen Tumoren wurde die endokrine Aktivität berücksichtigt, allerdings erfolgte hier aus Übersichtsgründen keine separate Unterteilung.

Dignität- und Hormonspezifische Subgruppen

Um trotz teilweise geringer Fallzahlen Vergleiche zwischen den Tumorentitäten zu ermöglichen, wurden drei Subgruppen gebildet: hormoninaktive Adenome (also NFA), benigne hormonaktive Tumoren und maligne Tumoren (*Abbildung 6*).



Legende: Darstellung der drei Subgruppen: links hormoninaktive Adenome, mittig benigne hormonaktive Tumoren und rechts maligne Tumoren unabhängig von der Hormonaktivität. **Quelle:** Eigene Darstellung.

NAPACA-Gruppe

Eine Sonderstellung nahmen Patienten mit NAPACA ein, die keine eindeutige adrenale Klinik bei Erstdiagnose präsentierten. Somit wurden hier NFA, von Adenomen mit MACS und ACS differenziert. Patienten mit Cushing-Syndrom wurden separat betrachtet.

2.3 ERHEBUNG KLINISCHER CHARAKTERISTIKA BEI ERSTDIAGNOSE

2.3.1 Retrospektives Vorgehen

Die klinische Charakterisierung der Studienkohorte erfolgte maßgeblich im Rahmen einer retrospektiven Aufarbeitung der archivierten Patientendaten. Hierzu wurden u.a. Arztbriefe, Untersuchungsbefunde (z.B. Bildgebung, Labor) und externe Unterlagen gesichtet.

Dokumentiert wurden unter anderem Geschlecht und Alter des Patienten bei Erstdiagnose, die zur Entdeckung des Nebennieren-Inzidentaloms führenden Hintergründe sowie die initial angewandte Bildgebungsmodalität.

Konkret erfasst wurde insbesondere die erste Bildgebung, die eine Dignitätseinschätzung des Nebennieren-Tumors gemäß *Tabelle 3* erlaubte. Bei der Erfassung der Tumorgröße (Höhe x Breite x Tiefe) wurde jeweils der größte Durchmesser gewertet. Die Tumorlokalisation wurde als unilateral (dann mit konkreter Seitenangabe) oder bilateral vermerkt. Bei der Dignitätsbestimmung bilateraler Tumoren wurde stets der „malignomsuspektere“ Befund gewertet (z.B. derjenige mit der höheren Hounsfield-Angabe in der nativen CT). Bei der Größenbeurteilung wurde der individuell größte Durchmesser dokumentiert. Gezielt wurde nach möglichen Symptomen einer Endokrinopathie (z.B. Cushing-Stigmata, *siehe Tabelle 1*) und den jeweiligen Laborwerten (*siehe Tabelle 4*) zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des Nebennieren-Inzidentaloms gefahndet.

Tab. 4: Laborwerte zur Beurteilung der Hormonaktivität

Legende: Übersicht der erfassten Hormonwerte. Hierbei wurden Androstendion, Östradiol und Testosteron nur bei Patienten mit adrenokortikalen Karzinom erhoben. Quelle: Eigene Darstellung.

Art des Hormon-Exzesses	Zugeordnete Laborwerte	Probenmaterial
Glukokortikoide	Serumcortisol im Dexamethason-Suppressionstest	Serum
	Freies Cortisol im 24h-Sammelurin	Urin
	Speichelcortisol um 23:00 Uhr	Speichel
	Adrenokortikotropes Hormon	Plasma
Aldosteron	Aldosteron	Serum
	Renin	Serum
	Aldosteron-Renin-Quotient	-
Katecholamine	Plasma-Metanephrine	Plasma
	Metanephrine im 24h-Sammelurin	Urin
Androgene	17-alpha-Hydroxyprogesteron	Serum
	Dehydroepiandrosteronsulfat	Serum
	Androstendion	Serum
	Östradiol	Serum
	Testosteron	Serum

2.3.2 Prospektives Vorgehen

Für diese Arbeit wurden prospektive Untersuchungen genutzt, um offensichtliche Lücken in der retrospektiven Aufarbeitung zu komplettieren. Hierfür wurde auf Telefoninterviews, ambulante Einbestellungen und Kollaborationen mit externen Ärzten (z.B. Hausärzten) zurückgegriffen.

Anhand von Telefonaten mit den Patienten (alternativ z.B. mit deren Angehörigen oder Hausärzten) wurden fehlende Informationen zur Erstdiagnose nacherfasst (z.B. bezüglich der zur Diagnose führenden Umstände, der Bildgebungen oder der Laborwerte). Teilweise wurden Befunde nachgereicht und konnten so in die Datenbank eingepflegt werden.

Patienten, die definitionsgemäß noch keine suffiziente Abklärung ihres Nebennieren-Inzidentaloms erhalten hatten, wurde die Möglichkeit zu einer nochmaligen Vorstellung am Universitätsklinikum Würzburg gegeben. Die Patienten wurden nüchtern in die endokrinologische Ambulanz eingeladen und nach einem standardisierten Protokoll anamnestiziert bzw. körperlich untersucht. Außerdem erfolgte zwischen 8:00 und 9:00

Uhr eine Blutentnahme (nach einer vorhergehenden mindestens 20-minütigen Liegedauer zur Vermeidung falsch-hoher Plasma-Metanephrene). Die hierbei gewonnenen Proben dienten zur Bestimmung der auf *Tabelle 4* aufgeführten Laborwerte. Am gleichen Tag erfolgte um 23:00 Uhr eine Speichelsammlung (zur Bestimmung des Speichelcortisols) mit unmittelbar nachfolgender Einnahme von 1 mg Dexamethason. Am nächsten Tag stellten sich die Patienten dann entweder erneut in der endokrinologischen Ambulanz oder z.B. bei ihrem Hausarzt vor, um dort zwischen 8:00 und 9:00 Uhr eine Blutentnahme (zur Bestimmung des Dexamethason-supprimierten Serumcortisols) durchführen zu lassen (und um die daheim entnommenen Speichelproben abgeben zu können). Um zu gewährleisten, dass der DST korrekt durchgeführt wurde, wurden die Patienten im Vorfeld mündlich über die Testmodalitäten aufgeklärt. Darüber hinaus wurden den Patienten und ggf. auch deren externen Ärzten eine schriftliche Aufklärung und die notwendigen Probenutensilien ausgehändigt. Patienten, bei denen die Bildgebung zur Dignitätseinschätzung gemäß *Tabelle 3* nicht suffizient war, wurden angehalten, eine adäquate Schnittbildgebung in der radiologischen Abteilung des Universitätsklinikums Würzburg oder extern nachzuholen.

Um ein möglichst großes Patientenkollektiv evaluieren zu können, erhielten asymptomatische Patienten, die keine ambulante Vorstellung im Universitätsklinikum Würzburg wünschten, die Möglichkeit, einen fehlenden 1 mg DST auch extern (z.B. unter Einbezug des Hausarztes) durchführen zu lassen. Nach detaillierter telefonischer Aufklärung über den Testablauf und mündlicher Einwilligung zu einer Testdurchführung wurden diesen Patienten die notwendigen Probenutensilien zugesandt. Nach der hausärztlichen Blutentnahme wurden dann Serum-Proben, Blutentnahmeschein und die vom Patienten unterschriebene Einverständniserklärungen zurück an das Universitätsklinikum Würzburg gesendet. Die Patienten wurden anschließend telefonisch und schriftlich über das Ergebnis des DST informiert. Bei auffälligen Befunden wurde eine umgehende endokrinologische Vorstellung angeraten.

2.4 ERHEBUNG DES NACHSORGEVERLAUFS

Neben den bei Erstdiagnose des Nebennieren-Inzidentaloms erhobenen Befunden wurden auch diejenigen Daten erfasst, welche während Nachsorge bzw. Therapie angefallen waren. Hierbei wurden z.B. auch neu aufgetretene maligne Erkrankungen und Todesfälle vermerkt. Dies geschah durch Sichtung archivierter Daten, Telefoninterviews, Anamnesegespräche sowie körperliche und laborchemische Untersuchungen (im Fall einer prospektiven ambulanten Wiedervorstellung). Alle Telefoninterviews fanden zwischen 2016 und 2019 statt.

2.4.1 Erfassung klinischer Entwicklungen

Im Verlauf der individuellen Nachsorge wurden die gleichen diagnostischen Parameter wie zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des Nebennieren-Inzidentaloms erfasst. Unter anderem wurden so Veränderungen von Tumorgröße, Dignität und Hormonaktivität sowie eine neu aufgetretene Bilateralität erfasst. Standardisiert wurden dabei die Parameter der Erstdiagnose mit denen der jeweils letzten Kontrolluntersuchung verglichen. Auch die Anzahl und die jeweiligen Inhalte der z.B. bis zu einer Operation oder bis zur letzten Nachsorgeuntersuchung erfolgten diagnostischen Abklärungen wurde festgehalten.

Eine Sonderstellung bei den Verlaufsuntersuchungen nahmen Patienten ein, die gemäß der initialen Diagnostik den NAPACA zuzuordnen waren. Sofern nur die Ergebnisse eines einzelnen DST vorlagen, wurde diesen Patienten die Möglichkeit gegeben, unter Einbezug des Hausarztes einen weiteren DST durchführen zu lassen. Die notwendigen Aufklärungen und Probenentnahmen wurden auch hier per Post verschickt. Patienten, bei denen die Ergebnisse von mindestens zwei DST zur Verfügung standen, wurden gemäß der individuellen Serumcortisolspiegel in folgende Subgruppen stratifiziert [92]: „verbesserter Hormonstatus“, „stabile NFA“, „stabile MACS“, „stabile ACS“ und „verschlechterter Hormonstatus“ (siehe Tabelle 5). Falls mehr als zwei DST vorlagen, wurden die Ergebnisse des jeweils ersten und letzten Tests berücksichtigt. Um zwei DST

separat voneinander betrachten zu können, musste definitionsgemäß ein zeitlicher Abstand zwischen beiden Tests von mindestens 12 Wochen vorliegen.

Tab. 5: Verlaufsbeurteilung des Dexamethason-Suppressionstestes

Legende: Patienten mit NFA, MACS und ACS stratifiziert nach dem jeweils ersten (oben) bzw. letzten (links) DST. Abkürzungen: ACS (Autonome Cortisol-Sekretion), DST (Dexamethason-Suppressionstest), MACS (Mögliche ACS), NFA (Nicht-funktionelle Adenome). Quelle: Eigene Darstellung.

		Serumcortisol (µg/dl) im jeweils ersten DST		
		≤ 1,8	1,9-5,0	> 5,0
Serumcortisol (µg/dl) im jeweils letzten DST	≤ 1,8	Stabiles NFA	Verbesserter Hormonstatus	Verbesserter Hormonstatus
	1,9-5,0	Verschlechterter Hormonstatus	Stabile MACS	Verbesserter Hormonstatus
	> 5,0	Verschlechterter Hormonstatus	Verschlechterter Hormonstatus	Stabile ACS

2.4.2 Erfassung therapeutischer Maßnahmen

Wenn im Verlauf der Nachbeobachtung eine therapeutische Maßnahme (in aller Regel eine Adrenalectomie) erfolgt war, wurden die Art der Therapie, deren Indikation, das Datum und die Methode (offen oder laparoskopisch) einer Operation sowie der histopathologische Befund erfasst. Falls sich Patienten gegen die ärztlicherseits empfohlene Interventionen entschieden hatten oder die Durchführung einer eigentlich indizierten bzw. angedachten Operation nicht möglich war (z.B. im Fall eines erheblich beeinträchtigten Allgemeinzustandes oder relevanter Komorbiditäten), wurde dies dokumentiert. Die histologischen Befunde von im Rahmen einer Biopsie entnommener Proben wurden ebenfalls erfasst.

2.4.3 Ermittlung potentieller prognostischer Einflüsse auf die Mortalität

2.4.3.1 Erfassung kardiovaskulärer Risikofaktoren

Das individuelle Vorliegen kardiovaskulärer Risikofaktoren (konkret von Adipositas, arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus und Dyslipidämie) wurde angenommen, wenn:

- eine entsprechende Diagnose explizit im Arztbrief aufgeführt wurde;

- ein Patient das Vorliegen einer entsprechenden Diagnose im Rahmen des Telefoninterviews angab;
- sich aufgrund der Medikamentenhistorie (z.B. Einsatz von Antihypertensiva, Antidiabetika oder Lipidsenkern) das Vorhandensein einer entsprechenden Diagnose ableiten ließ.

2.4.3.2 Erfassung kardiovaskulärer Ereignisse

Folgende kardiovaskuläre Ereignisse wurden inklusive des Zeitpunkts des Auftretens erhoben: Zustand nach Schlaganfall (ischämisch oder hämorrhagisch), Zustand nach akutem Koronarsyndrom, koronare Herzkrankheit mit vormaliger Intervention (z.B. perkutane transluminale Koronarangioplastie, operative Bypassversorgung), Zustand nach tiefer Beinvenenthrombose und/oder Lungenembolie.

2.4.3.3 Erfassung extra-adrenaler Tumorerkrankungen

Sofern eine extra-adrenale Malignität erst nach Erstdiagnose des Nebennieren-Inzidentaloms diagnostiziert worden war, wurden diesbezüglich relevante Angaben (z.B. Erstmanifestation, Art der Erkrankung) erfasst. Patienten, die nachweislich bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des Nebennieren-Inzidentaloms unter einem extra-adrenalen Malignom litten, wurden dagegen aus der Studie ausgeschlossen.

2.4.3.4 Erfassung von Todesfällen

Ein Patient wurde als verstorben angesehen, wenn sein Tod entweder:

- explizit im Arztbrief und/oder der Patientenakte beschrieben wurde;
- telefonisch durch Angehörige oder den Hausarzt kommuniziert wurde;
- entsprechende Todesanzeigen aufzufinden waren.

Sofern möglich, wurden Todesdatum, -ursache und Informationsquelle dokumentiert. Die Todesursachen wurden für die spätere statistische Auswertung in Subgruppen in infektiöse, kardiovaskuläre, maligne und weitere Gründe kategorisiert. Falls eine Todesursache nicht eruiert werden konnte, wurde dies separat festgehalten.

2.5 DATENSAMMLUNG

Alle für die Studie relevanten Patientendaten wurden in eine Excel-Tabelle eingepflegt. Hierbei wurde die Anonymität der Patienten durch Pseudoanonymisierungen gewährleistet. Außerdem wurden die Ergebnisse der Telefoninterviews anhand eines Fragebogens in Papierform festgehalten und in Ordnern innerhalb des Universitätsklinikums Würzburg archiviert.

2.5.1 Statistik

Die statistische Analyse erfolgte mittels SPSS® (Version 26, IBM®) durch Frau Sarah Morell. Deskriptive Angaben wurden bei asymmetrischer Verteilung als Median mit Range (Minimum-Maximum) und bei kontinuierlichen Variablen entweder als arithmetischen Mittelwert \pm Standardabweichung oder als Prozentsatz angegeben. Die Häufigkeiten kategorialer Variablen wurden mittels Kreuztabellen ermittelt. Die statistische Analyse zwischen den Subgruppen wurden im Fall einer Normalverteilung mittels t-Test bzw. one-way ANOVA, im Fall von bei mindestens 2 unabhängigen Rangdaten mittels Mann-Whitney-U-Test bzw. Kruskal-Wallis-H-Test sowie im Fall kategorialen Variablen mittels Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Um die zentralen Tendenzen von zwei verbundenen Stichproben zu bestimmen, wurde bei mindestens ordinalskalierten Werten der Wilcoxon-Test bzw. bei dichotomen Merkmalen der McNemer-Test verwendet. Als signifikant definierten wir einen zweiseitigen p-Wert von $<0,05$. Diese p-Werte wurde folgendermaßen kategorisiert: $p<0,05$, $p<0,01$ und $p<0,001$. Wenn möglich, wurde die asymptotische Signifikanz bei Stichproben > 30 berechnet; bei erwarteten Werten < 5 wurde hingegen die exakte Signifikanz nach Fisher bestimmt.

Überlebenszeitanalysen wurden anhand des Kaplan-Meier-Modells erstellt. Den Startzeitpunkt stellte definitionsgemäß die Erstdiagnose des Nebennieren-Inzidentaloms dar, der Ereigniszeitpunkt war entweder der Tod oder bei zensierten Individuen der Zeitpunkt der letzten Nachsorge. Mittels Log-rank-Tests wurden die

Überlebenszeiten der Gruppen miteinander verglichen. Unter Anwendung einer Cox Regression erfolgte die Kalkulation von „time-to-event“-Analysen und Hazard-Ratios (inkl. entsprechender 95 %-Konfidenzintervalle). Hierbei wurden die Variablen Alter, Geschlecht, Adipositas, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Dyslipidämie, vorausgegangene kardiovaskuläre Ereignisse, Raucherstatus, familiäre kardiovaskuläre Prädisposition und im Verlauf der Nachsorge neu aufgetretene aktive Karzinome berücksichtigt. Für die Selektion der Kovariaten für die endgültige Cox-Regressionsanalyse wurde eine Grenze von $p=0,05$ gewählt.

Folgende Gruppen wurden in den Überlebensanalysen untersucht:

- Nebennieren-Inzidentalome, gemäß des Modells in *Abbildung 6* stratifiziert nach Dignität und Hormonaktivität in die drei Gruppen NFA, benigne hormonaktive Tumoren und maligne Tumoren (um den Einfluss beider Komponenten auf die Mortalität zu untersuchen);
- Patienten mit NAPACA stratifiziert nach 1) dem Ergebnis des initialen DST (dementsprechend unterteilt in NFA, MACS und ACS), 2) der Höhe des Serumcortisol im DST (als kontinuierliche Variable) und 3) dem Ergebnis des letzten DST gemäß des in *Tabelle 5* dargestellten Modells (dementsprechend eingeteilt in die Subgruppen „stabiles NFA“, „stabiles MACS“ und „stabiles ACS“, „verschlechterter Hormonstatus“ und „verbesserter Hormonstatus“), um den Effekt eines klinisch-inapparenten Cortisol-Exzesses auf das Überleben zu eruieren.

2.5.2 Ethikvotum

Für die Datenerfassung, die Patientenuntersuchung und die Bioprobensammlung liegen mehrere positive Voten der Ethikkommission des Universitätsklinikums Würzburg vor (Votum zur NeoExNET-Studie vom 10.05.2012, Aktenzeichen 85/12; Votum zum ENSAT-Register vom 05.11.2012, Aktenzeichen 88/11).

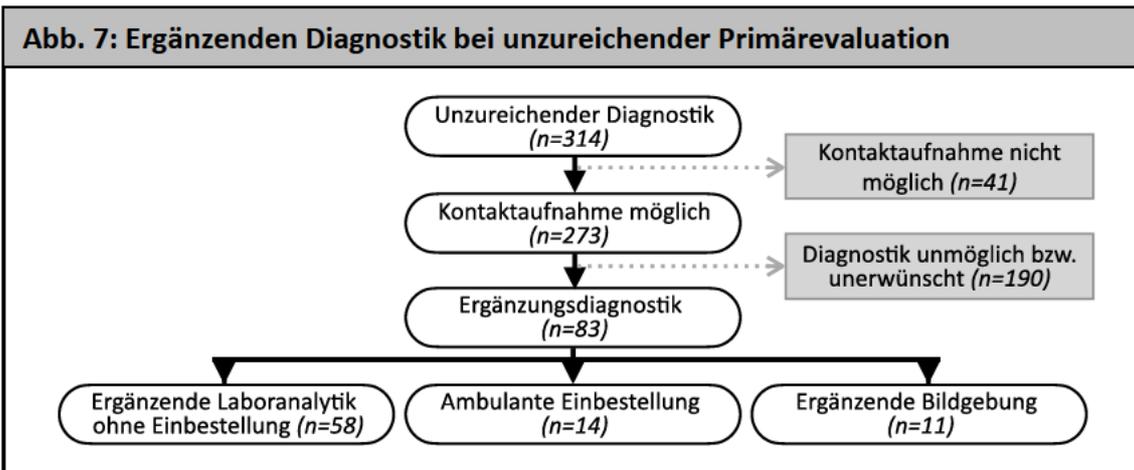
3 ERGEBNISSE

3.1 ETABLIERUNG DER STUDIENKOHORTE

Die Identifikation der Studienkohorte erfolgte anhand der in *Abschnitt 2.1.2.* genannten Maßnahmen. Durch Sichtung von 33.647 Arztbriefen, die Durchsicht zweier am Universitätsklinikum Würzburg etablierter Register für Patienten mit Nebennierenerkrankungen und endogem Cushing-Syndrom (ENSAT, NeoExNET) sowie unter Berücksichtigung neu am Universitätsklinikum Würzburg vorstellig gewordener Fälle konnten 3854 potentiell geeignete Studienpatienten identifiziert werden. Davon litt etwa jeder fünfte Patient (n=810, 21,0 %) unter einem Nebennieren-Inzidentalom, was diese Patienten für einen Einschluss in die vorliegende Studie qualifizierte.

Sämtliche Nebennieren-Inzidentalome wurden anhand der in *Abschnitt 2.2.* dargelegten Kriterien einer spezifischen Tumorentität zugeordnet, wofür eine suffiziente diagnostische Abklärung gewährleistet sein musste. Bei insgesamt 314 (38,8 %) der 810 Nebennieren-Inzidentalom-Patienten lagen jedoch zunächst keine ausreichenden Daten zur Primärevaluation vor.

Eine prospektive Komplettierung der Diagnostik konnte bei insgesamt 83 (26,4 %) der 314 unzureichend charakterisierten Patienten erreicht werden (siehe *Abbildung 7*). In der ergänzenden Laboranalytik ohne Einbestellung ergab sich bei allen 58 Patienten die Befundkonstellation eines NAPACA (MACS, n=26; NFA, n=25; ACS, n=7). Auch bei den 14 ambulant einbestellten Patienten erbrachte die endokrinologische Diagnostik ausnahmslos ein NAPACA (NFA, n=8; MACS, n=4; ACS, n=2). Bei 11 Fällen mit suffizienter biochemischer Abklärung und unzureichender Bildgebung erfolgten entweder eine native CT (n=9) oder eine MRT mit chemical-shift-imaging (n=2). In diesen Untersuchungen wurden stets benigne Nebennieren-Tumoren diagnostiziert (definiert anhand der in *Tabelle 3* dargelegten Kriterien).

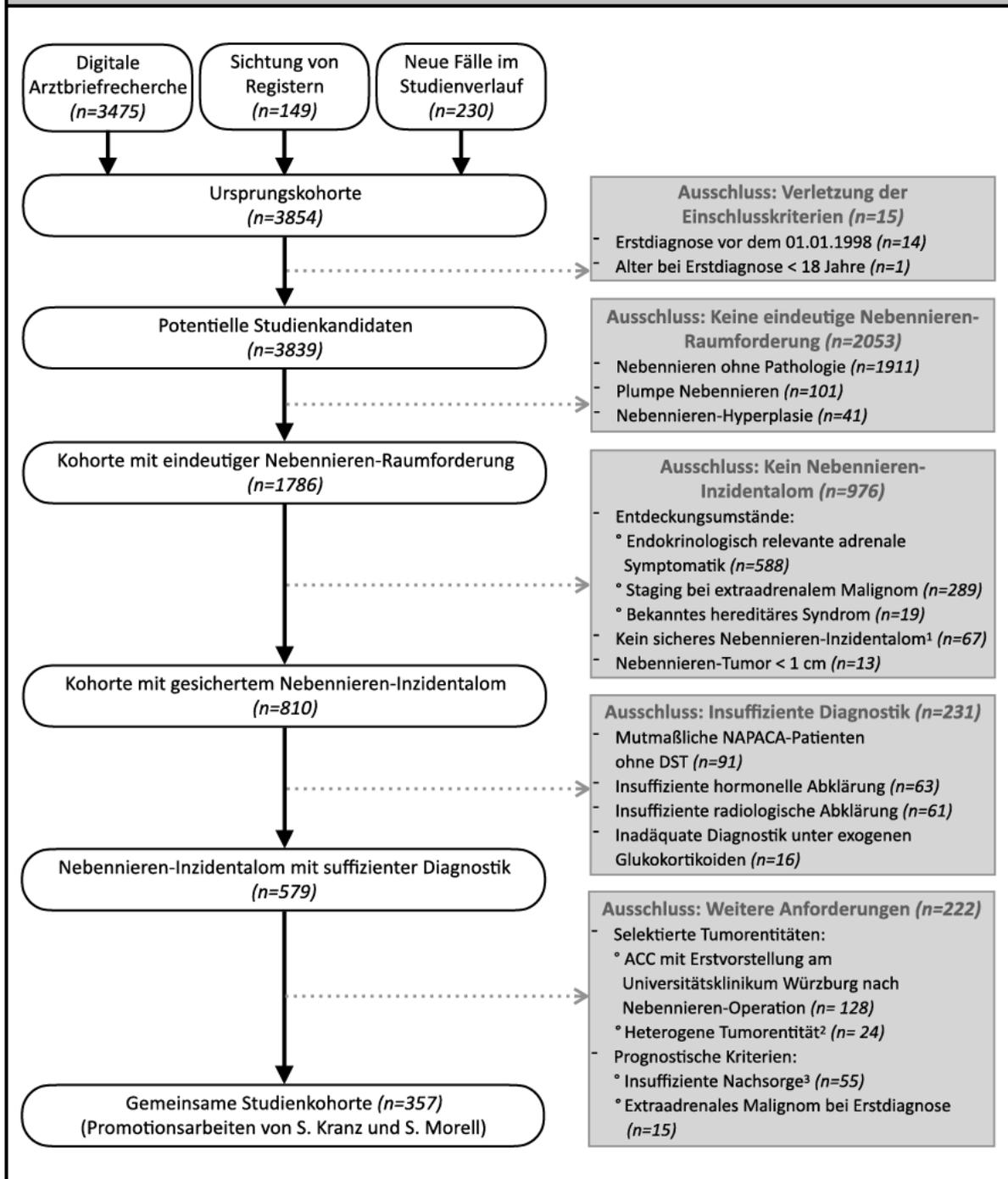


Legende: Flussdiagramm zur ergänzenden prospektiven Analytik bei Patienten mit Nebennieren-Inzidentalom.
Quellen: Eigene Darstellung.

Durch diese prospektive Ergänzungsdiagnostik konnten abschließend 579 (71,5 %) der 810 Würzburger Patienten mit einem Nebennieren-Inzidentalom einer konkreten Tumorentität zugeordnet werden. Durch die Berücksichtigung weiterer Ausschlusskriterien war bei 357 (61,7 %) dieser 579 Patienten eine Aussage zur Mortalität möglich. Dieses Kollektiv stellte die gemeinsame Studienkohorte der beiden Promotionsarbeiten bzw. in der vorliegenden Arbeit auch die sogenannte Mortalitätskohorte dar. Im weiteren Verlauf wird ausschließlich diese 357 umfassende Mortalitätskohorte betrachtet.

In *Abbildung 8* ist der Identifikationsprozess wiedergegeben.

Abb. 8: Identifikationsprozess der Studienkohorten



Legende: Flussdiagramm zur Identifikation der relevanten Studienkohorten. ¹Unklare Entdeckungsumstände oder kein Nebennieren-Inzidentalom laut fachärztlicher Einschätzung; ²Hierzu gehören (nach Häufigkeit): 6 Nebennieren-Zysten, 5 Ganglioneurome, 4 Angiomyolipome, 3 Hämatome, 2 Lymphome, 2 andere atypische Nebennieren-Raumforderungen, 1 Leiomyosarkom und 1 Schwannom; ³Lebende Patienten ohne gültige Kontaktdaten, ohne Interesse an einer nachträglichen Datenerhebung oder mit einem Nachsorgezeitraum < 24 Monaten. **Abkürzungen:** ACC (Adrenokortikales Karzinom), DST (Dexamethason-Suppressionstest), NAPACA (Nicht-Aldosteron-produzierendes adrenokortikales Adenom). **Quelle:** Eigene Darstellung.

3.2 TUMORENTITÄTEN

In die Mortalitätskohorte konnten 357 Patienten eingeschlossen werden. Fast drei Viertel der hierzu zählenden Nebennieren-Inzidentalome waren NAPACA (n=263, 73,7 %). Die Aufgliederung in Tumorentitäten gibt *Tabelle 6* wieder.

Tab. 6: Häufigkeit der Tumorentitäten

Legende: Die Patienten der Mortalitätskohorte (n=357) wurden in drei Untergruppen eingeteilt: Nicht-funktionelle Adenome, benigne hormonaktive Tumoren und maligne Tumoren. Quelle: Eigene Darstellung.

Tumorentität	Anzahl (n)	Häufigkeit (%)
Benigne hormonaktive Tumoren	193	54,1
Adenome mit möglicher autonomer Cortisol-Sekretion (MACS)	97	27,2
Adenome mit autonomer Cortisol-Sekretion (ACS)	42	11,8
Benigne Phäochromozytome	32	9,0
Aldosteron-produzierende Adenome	12	3,4
Adrenale Cushing-Syndrome	10	2,8
Nicht-funktionelle Adenome (NFA)	124	34,7
Maligne Tumoren	40	11,2
Adrenokortikale Karzinome	22	6,2
Nebennieren-Metastasen	12	3,4
Maligne Phäochromozytome	6	1,7

3.3 KLINISCHE CHARAKTERISTIKA BEI ERSTDIAGNOSE

3.3.1 Demographie

In der Mortalitätskohorte befanden sich 192 Frauen (53,8 %, n.s.). Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose waren die Patienten im Median 58 (20-82) Jahre alt. Das mediane Alter war weder zwischen beiden Geschlechtern (59 Jahre bei Frauen vs. 58 Jahre bei Männern, n.s.) noch zwischen den definierten Subgruppen der Nebennieren-Inzidentalome (*siehe Tabelle 7*) signifikant verschieden.

Tab. 7: Demographie

Legende: Geschlechtsverteilung und medianes Alter innerhalb der Mortalitätskohorte zum Zeitpunkt der Erstdiagnose. Die p-Werte beziehen sich auf Subgruppen NFA, benigne hormonaktive und maligne Tumore. Abkürzung: NFA (Nicht funktionelles Adenom). Quelle: Eigene Darstellung.

Parameter	Gesamte Kohorte	NFA	Hormonaktive benigne Tumore	Maligne Tumore	p
Gesamtzahl [n]	357	124	193	40	-
Frauen [n, %]	192 (53,8 %)	69 (55,6 %)	103 (53,4 %)	20 (50,0 %)	n.s.
Alter bei Erstdiagnose (Jahre) [Median,Range]	58 (20-82)	57 (20-82)	60 (28-82)	54 (37-78)	n.s.

In der NAPACA-Subgruppe (n=263) gab es 147 (55,9 %) Frauen und das mediane Alter betrug 60 (20-82) Jahre.

3.3.2 Klinische Diagnostik bei Erstdiagnose

3.3.2.1 Dignitätsmerkmale bei Erstdiagnose

Insgesamt wiesen 317 Patienten (88,8 %) ein benignes Nebennieren-Inzidentalom auf (NFA, n=124; MACS, n=97; ACS, n=42; Phäochromozytome ohne Hinweise auf Malignität, n=32; Aldosteron-produzierende Adenome, n=12; Cushing-Syndrom, n=10). Die Einschätzung „benigner Befund“ wurde entweder anhand des radiologischen Befundes (n=137, 43,2 %), der histologischen Einschätzung (n=109, 34,4 %) oder des klinischen Verlaufs (n=71, 22,4 %) getroffen.

Bei 137 (43,2 %) der 317 Patienten mit mutmaßlich benignem Tumor fand im gesamten Beobachtungsverlauf zumindest eine gemäß *Tabelle 3* suffiziente Bildgebung statt. Typischerweise handelte es sich bei der retrospektiv als suffizient angesehenen Bildgebung um eine native CT (n=129, 94,2 %). Hierbei lagen die Hounsfield-Einheiten im Median bei 0 (-80-10); in 15 Fällen war im radiologischen Befundbericht einzig die Angabe „≤10 Hounsfield-Einheiten“ vermerkt worden. Bei 8 (5,8 %) der 137 Patienten mit einer definitionsgemäß suffizienten Bildgebung kam ein anderes radiologisches Verfahren als eine native CT zum Einsatz. Hier zeigten sich adenomtypische Kriterien in mindestens zwei von der ESE/ENSAT-Leitlinie postulierten alternativen

Bildgebungsverfahren, wobei Kombinationen aus MRT mit chemical-shift-imaging (n=7), FDG-PET/CT (n=5) und/oder CT mit Kontrastmittel-Analyse (n=2) genutzt wurden.

In 109 (34,4 %) Fällen war die Dignität histopathologisch bestimmt worden, wobei es sich bei 77 Raumforderungen um ein Nebennierenrinden-Adenom und bei 32 um ein Phäochromozytom handelte. Bei keinem dieser Phäochromozytome ergaben sich Hinweise auf Fernmetastasen.

Von den 317 Patienten mit benignem Nebennieren-Inzidentalom wiesen 62 (19,6 %) im Verlauf von mindestens 6 Monaten eine größenkonstante Nebennieren-Raumforderung auf und weitere 9 Patienten (2,8 %) boten eine unauffällige Nachsorge über einen Zeitraum von mindestens 60 Monaten.

Die übrigen 40 Patienten wiesen einen malignen Tumor auf. Bei Patienten mit ACC (n=22) und adrenalen Metastasen (n=12) erfolgte die Dignitätsabschätzung entweder anhand des histopathologischen Befundes (n=26, 76,5 %) oder der radiologischen Beurteilung (n=8, 30,8 %).

3.3.2.2 Bildgebung bei Erstdiagnose

Die Nebennieren-Inzidentalome fielen initial meist in einer CT auf (n=207, 58,0 %), gefolgt von einer Sonographie (n=86, 24,1 %) und einer MRT (n=40, 11,2 %). Lediglich ein Fall wurde mittels FDG-PET/CT nachgewiesen (n=1, 0,3 %). Bei 23 Fällen (6,4 %) war die initiale Bildgebungsmodalität nicht dokumentiert worden.

Die Nebennieren-Tumoren waren zum Zeitpunkt der Erstdiagnose im Median 30 (10-210) mm groß. Bei 36 Patienten (10,1 %) lagen keine Angaben zur Größe vor. Benigne Tumoren waren dabei signifikant kleiner als maligne (28 (10-116) mm vs. 60 (10-210) mm; $p < 0,001$). In Bezug auf die unilaterale Befunde befanden sich diese häufiger auf der linken Seite (59,9 % vs. 40,1 %; $p < 0,01$). Bilaterale Raumforderungen waren am häufigsten mit hormonaktiven benignen Tumoren assoziiert (*siehe Tabelle 8*).

Tab. 8: Radiologische Charakteristika bei Erstdiagnose des Nebennieren-Inzidentaloms

Legende: Eigenschaften der Nebennieren-Inzidentalome in der jeweils ersten Bildgebung. Die p-Werte beziehen sich auf Subgruppen NFA, benigne hormonaktive und maligne Tumoren. Abkürzung: NFA (Nicht-funktionelles Adenom). Quelle: Eigene Darstellung.

Parameter	Gesamte Kohorte	NFA	Hormonaktive benigne Tumoren	Maligne Tumoren	p
Gesamtzahl [n]	357	124	193	40	-
Linksseitiger Tumor [n, %]	184 (51,5 %)	69 (55,6 %)	89 (46,1 %)	20 (50,0 %)	<0,05
Bilateraler Tumor [n, %]	50 (14,0 %)	10 (8,1 %)	38 (19,7 %)	2 (5,0 %)	<0,01
Durchmesser (mm) [Median,Range]	30 (10-210)	22 (10-85)	31 (10-116)	60 (10-210)	<0,001

In der NAPACA-Subgruppen (n=263) waren Tumoren in 134 (50,9 %) Fällen links und in 45 (17,1 %) bilateral lokalisiert, der mediane Durchmesser betrug 27 (10-116) mm.

3.3.3 Klinische Präsentation bei Erstdiagnose

Definitionsgemäß finden sich bei an einem Nebennieren-Inzidentalom leidenden Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose keine typischen klinischen Hinweise auf eine adrenale Erkrankung (wie z.B. typische Cushing-Stigmata). Gemäß der erhobenen retrospektiven Daten bestanden jedoch bei 52 (14,6 %) Patienten offenbar bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose entsprechende klinische Beschwerden. Hierzu gehörten in erster Linie Patienten mit Tumoren, welche später als benigne und hormonaktiv beurteilt wurden. So wiesen alle 10 Patienten mit einem adrenalem Cushing-Syndrom hierfür typische Stigmata auf (z.B. stammbetonte Adipositas, Hautveränderungen, periphere Myopathie). Daneben gaben 11 der 12 (91,7 %) Patienten mit einem Aldosteron-produzierenden Adenom typische Symptome eines Bluthochdrucks an (z.B. Kopfschmerzen). Derartige Symptome wurden auch von 20 (62,5 %) der 32 Patienten mit einem mutmaßlich benignen Phäochromozytom berichtet, weitere 4 (12,5 %) dieser 32 Patienten litten zudem an einer Hyperhydrosis (somit klinische Symptome bei insgesamt 24 von 32 (75,0 %) der an einem benignen Phäochromozytom leidenden Patienten). Bei MACS und ACS war die dokumentierte Klinik hingegen unspezifisch.

Bei den 40 Patienten mit malignem Tumor waren typische Beschwerden entweder auf einen Hormon-Exzess zurückzuführen (n=7, 17,5 %; konkret Hypertonie-bedingten Symptome bei 5 der 6 malignen Phäochromozytome bzw. Cushing-typischen Stigmata bei 2 der 22 ACC) oder durch einen Tumorprogress bedingt (n=4, 10,0 %; konkret abdominelle Schmerzen).

3.3.3.1 Hormondiagnostik bei Erstdiagnose

Wie im *Kapitel 2.3.1.* erläutert, wurden bei allen 357 Patienten der Mortalitätskohorte die zum Zeitpunkt der Erstdiagnose erhobenen Hormonwerte erfasst (siehe *Tabelle 4*).

Beurteilung des Glukortikoid-Stoffwechsels

Mit Blick auf den Glukokortikoid-Stoffwechsel wurden das Serumcortisol im Rahmen des DST (n=313, 87,7 %), das freie Cortisol im 24h-Sammelurin (n=226, 63,3 %), das Speichelcortisol um 23:00 Uhr (n=140, 39,2 %) und das ACTH (n=284, 79,6 %) berücksichtigt. Von denjenigen Patienten, bei denen später ein adrenales Cushing-Syndrom diagnostiziert wurde (n=10), wiesen 10 (100 %) erhöhte Speichelcortisolwerte um 23:00 Uhr und 9 (90,0 %) ein erhöhtes freies Cortisol im 24h-Sammelurin auf.

Beurteilung des Mineralokortikoid-Stoffwechsels

Eine Beurteilung des Mineralokortikoid-Stoffwechsels erfolgte bei 297 (83,2 %) Patienten maßgeblich anhand des Aldosteron-Renin-Quotienten. Alle 12 später als Aldosteron-produzierende Adenome beurteilten Nebennieren-Inzidentalome wiesen sowohl einen erhöhten Aldosteron-Renin-Quotienten als auch einen pathologischen Kochsalzbelastungstest auf, darüber hinaus zeigten 6 Patienten (50 %) eine Lateralisation in der Nebennieren-Venen-Katheterisierung.

Beurteilung des Katecholamin-Stoffwechsels

Der Katecholamin-Stoffwechsel wurde anhand der Plasma-Metanephrine (n=273, 76,3 %) und/oder der Urin-Metanephrine (n=76, 21,3 %) beurteilt. In Bezug auf diejenigen 38

Patienten, bei welchen später ein Phäochromozytom diagnostiziert wurde (benignes Phäochromozytom, n=32; malignes Phäochromozytom, n=6) wurden die Plasma-Metanephrine bei 27 Fällen (71,1 %) und die Urin-Metanephrine bei 21 Fällen (55,3 %) bestimmt.

Beurteilung des Androgen-Stoffwechsels

Hinsichtlich des Androgen-Stoffwechsels wurden das DHEAS bei 273 (76,5 %) Patienten und das 17-OH-Progesteron bei 178 (49,9 %) Patienten erhoben. Eine Übersicht der erhobenen Hormondiagnostik, welche zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der Nebennieren-Inzidentalome veranlasst worden war, bietet *Tabelle 9*.

Tab. 9: Relevante Hormonwerte bei Erstdiagnose

Legende: Erhobene Hormonwerte bei Patienten der Mortalitätskohorte. Abkürzungen: ACC (Adrenokortikales Karzinom), ACS (Autonome Cortisol-Sekretion), APA (Aldosteron-produzierendes Adenom), CS (Cushing-Syndrom), MACS (Mögliche ACS), MET (Metastase), NFA (Nicht-funktionelles Adenom), PHÄO (benigne und maligne Phäochromozytome). Quelle: Eigene Darstellung.

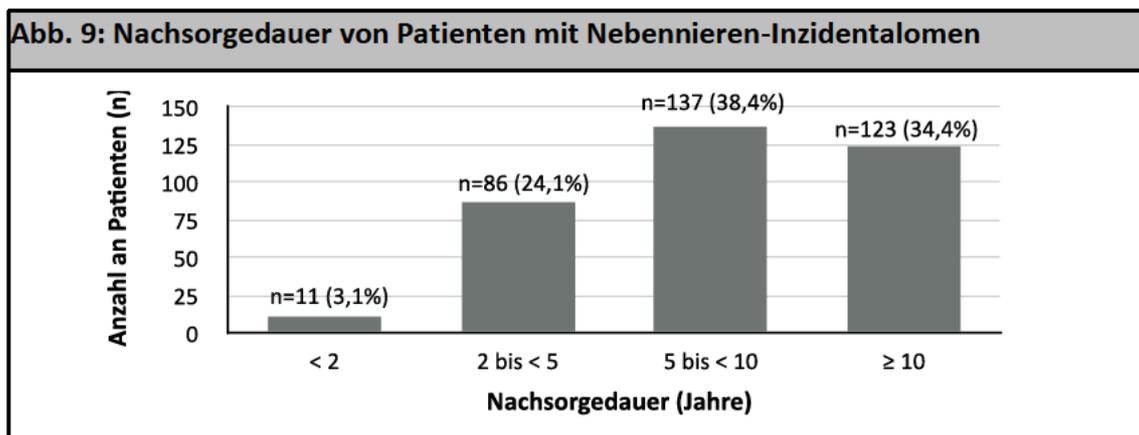
Parameter	NFA	MACS	ACS	CS	APA	PHÄO	ACC	MET
Gesamtzahl [n]	124	97	42	10	12	38	22	12
Glukokortikoid-Stoffwechsel								
Serumcortisol im DST (µg/dl) [Median,Range]	1,3 (0,5-1,8)	2,7 (1,9-5,0)	8,1 (5,1-25,5)	15,4 (5,0-20,3)	1,4 (1,0-3,7)	1,8 (0,9-6,9)	2,3 (1,1-23,5)	1,2 (1,0-1,4)
24h-Sammelurin-Cortisol (µg/d) [Median,Range]	53,8 (4,4-407,8)	47,6 (2,6-273,7)	52,2 (4,4-347,0)	114,2 (51,0-1464,0)	44,1 (31,1-51,1)	48,2 (8,0-111,6)	65,5 (20,7-325,0)	36,3 (30,0-53,5)
Speichelcortisol um 23:00 Uhr (µg/dl) [Median,Range]	0,16 (0,02-1,55)	0,10 (0,02-1,03)	0,16 (0,02-1,6)	0,42 (0,18-1,24)	0,80 (0,21-0,90)	0,06 (0,02-0,09)	0,25 (0,20-0,80)	0,12 (0,05-0,15)
ACTH (ng/l) [Median,Range]	12,2 (5,0-46,7)	11,4 (4,2-40,8)	9,1 (2,0-34,4)	5,6 (5,0-138,0)	16,1 (8,0-18,1)	16,0 (5,0-46,0)	12,0 (5,0-50,4)	15,6 (5,0-32,5)
Mineralokortikoid-Stoffwechsel								
Aldosteron-Renin-Quotient [Median,Range]	6,8 (0,2-147,0)	7,8 (0,1-334,4)	5,6 (0,4-70,8)	1,9 (0,3-14,3)	43,9 (18,0-131,2)	2,4 (0,1-121,2)	6,2 (0,3-41,2)	2,3 (0,3-9,1)
Katecholamin-Stoffwechsel								
Plasma-Metanephrine (ng/l) [Median,Range]	39,1 (10,3-167,4)	46,5 (10,7-328,2)	53,7 (9,2-153,4)	30,8 (13,2-57,7)	78,9 (25,8-132,1)	194,3 (21,5-12325,0)	42,0 (10,0-418,9)	46,0 (26,7-305,0)
24h-Sammelurin-Metanephrine (µg/d) [Median,Range]	98,0 (14,0-891,0)	111,5 (48,0-382,0)	65,0 (62,0-133,0)	104,5 (67,0-121,5)	43,5 (36,0-51,0)	561,0 (50,0-100760,0)	-	31,6
Androgen-Stoffwechsel								
DHEAS (µg/dl) [Median,Range]	74,5 (15,0-2210,0)	43,7 (15,0-518,0)	46,4 (15,0-617,0)	55,0 (15,0-137,0)	78,0 (31,0-111,0)	121,0 (15,0-1745,0)	165,0 (15,0-1000,0)	60,9 (15,0-175,0)
17-OH-Progesteron (µg/dl) [Median,Range]	0,9 (0,1-4,0)	0,8 (0,1-4,8)	0,8 (0,1-3,4)	0,7 (0,7-7,8)	1,4 (0,2-4,0)	1,4 (0,2-2,5)	2,0 (0,1-10,6)	0,8 (0,1-1,8)

Bei Patienten mit später gesichertem ACC (n=22) waren darüber hinaus oftmals ergänzend noch das Anastrostendion (n=19, 86,4 %), das Testosteron (n=18, 81,8 %) und das Östradiol (n=17, 77,3 %) bestimmt worden. Von diesen 22 Patienten wiesen 16 (72,7 %) einen relevanten Hormon-Exzess auf (2 später als ACC beurteilte Patienten wurden initial biochemisch nicht evaluiert). Am häufigsten war eine überschießende Sekretion von Androgenen (n=12, 54,5 %) auffällig, gefolgt von einem Glukokortikoid-Exzess (n=11, 50,0 %), einem Hyperaldosteronismus (n=2, 9,1 %) und erhöhten Metanephrinen (n=2, 9,1 %). Bei 10 Patienten (45,5 %) waren kombinierte Hormonüberschüsse auffällig: Cortisol + Androgene (n=6), Cortisol + Aldosteron (n=2), Cortisol + Metanephrine (n=1), Cortisol + Androgene + Metanephrine (n=1).

3.4 ENTWICKLUNG IM NACHSORGEVERLAUF

3.4.1 Dauer der Nachsorge

Die mediane Nachsorgezeit belief sich auf 7,8 (0,2-20,8) Jahre, wobei über zwei Drittel der Patienten mindestens 5 Jahre beobachtet wurde (siehe Abbildung 9). Die letzte Verlaufsuntersuchung erfolgte bei 252 der 357 Patienten (70,6 %) durch ein Telefoninterview und bei 43 Patienten (12,0 %) im Rahmen einer Vorstellung im Universitätsklinikum Würzburg. Die restlichen 62 Patienten (17,4 %) waren während der Beobachtungsphase verstorben.



Legende: Säulendiagramm zur Nachsorgedauer von Patienten mit Nebennieren-Inzidentalom untergliedert in vier Abschnitte: < 2 Jahre, 2 bis < 5 Jahre, 5 bis < 10 Jahre bzw. 10 Jahre und mehr. Quelle: Eigene Darstellung.

3.4.2 Beobachtungen im Verlauf der Nachsorge

3.4.2.1 Radiologische Entwicklung im Verlauf der Nachsorge

Von jedem Patienten wurden die zwischen Erstdiagnose und letzter Nachsorge (bzw. im Fall einer Adrenalectomie bis zu deren Datum) individuell durchgeführten Bildgebungen erhoben. Während der Nachbeobachtung erfolgten im Median 3 (1-21) Bildgebungen pro Patient (insuffiziente Datenlage bei 4 Patienten). Die letzte Bildgebung erfolgte im Median 1,3 (0-17,2) Jahre nach der Erstdiagnose des Nebennieren-Inzidentaloms.

Zwischen Erstdiagnose und letzter Bildgebung wurde eine signifikante Größenzunahme der Nebennieren-Raumforderungen beobachtet (28 (10-210) mm bei Erstdiagnose vs.

30 (9-210) mm bei letzter Bildgebung; $p < 0,01$, $n = 253$). Insgesamt zeigten 37 (14,6 %) der 253 untersuchten Nebennieren-Inzidentalome einen relevanten Größenprogress von mindestens 5 mm bzw. 20 %. Hiervon waren maligne Tumoren zwar häufiger betroffen, der Unterschied zu NFA bzw. benignen hormonaktiven Tumoren war allerdings statistisch nicht signifikant (NFA, 16/103 (15,5 %); benigne hormonaktive Tumoren, 15/127 (11,8 %); maligne Tumoren, 6/23 (26,1 %); n.s.). Innerhalb der Mortalitätskohorte entwickelten während des Beobachtungsverlaufs 11 Patienten (3,7 %) mit initial unilateraler Nebennieren-Raumforderung eine bilaterale Erkrankung ($n = 50$ (14,0 %) bei Erstdiagnose vs. $n = 61$ (17,1 %) bei letzter Bildgebung; $p < 0,01$).

3.4.2.2 Entwicklung der Dignität im Verlauf der Nachsorge

Veränderungen der Dignität wurden bei 4 Patienten (1,1 %) beobachtet. Initial wurden die Nebennieren-Tumoren von 36 Patienten radiologisch als suspekt eingestuft (Phäochromozytom, $n = 14$; NFA, $n = 9$; MACS, $n = 8$; Cushing-Syndrom, $n = 3$; ACS, $n = 2$). In allen Fällen konnte im Verlauf histopathologisch entweder ein Adenom oder ein Phäochromozytom (ohne gleichzeitigen Hinweis auf Fernmetastasen) gesichert werden. Ein einziges, initial als gutartig eingestuftes NFA wurde im weiteren Beobachtungsverlauf zu einem ACC umgedeutet. Dieser Tumor war initial in einer CT-Untersuchung aufgefallen (Maximaldurchmesser 45 mm, homogenes Perfusionsverhalten). In einer nach 8 Jahren erfolgten sonographischen Kontrolluntersuchung war der Befund größenkonstant (Maximaldurchmesser 44 mm). Weitere 6 Jahre später zeigte es allerdings in einer CT einen deutlichen Größenprogress (Maximaldurchmesser 65 mm, d.h. Zuwachs um 44,4 % im Vergleich zum initialen CT). Daraufhin erfolgte eine FDG-PET/CT, in welcher neben einem deutlichen Traceruptake eine native Dichte von 37 Hounsfield-Einheiten auffiel. Folglich bestand der Verdacht auf ein malignes Geschehen, woraufhin eine Operation mit nachfolgender histopathologischer Sicherung eines ACC erfolgte.

Bei 3 von 6 malignen Phäochromozytomen waren bereits bei Erstdiagnose Fernmetastasen vorhanden. Bei den anderen 3 Patienten traten diese erst im weiteren Beobachtungsverlauf auf (konkret nach 1,9, nach 5,6 und nach 7,6 Jahren).

3.4.2.3 Klinische Entwicklung im Verlauf der Nachsorge

Kein Patient entwickelte im Verlauf anamnestische oder klinische Hinweise auf einen adrenalen Hormon-Exzess (z.B. Cushing-Stigmata).

3.4.2.4 Hormonelle Entwicklung im Verlauf der Nachsorge

Nach Erstdiagnose des Nebennieren-Inzidentaloms erfolgten pro Patient im Median 2 (0-15) endokrinologische Untersuchungen (entweder bis zur letzten Nachsorge bzw. im Fall einer Adrenalektomie bis zum Zeitpunkt der Operation).

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurden 263 Patienten als zur NAPACA-Gruppe zugehörig eingeordnet (definitionsgemäß lag somit von jedem dieser Patienten mindestens 1 DST-Ergebnis vor). Zum Zeitpunkt der Datenerhebung war bei 174 (66,2%) Fällen lediglich ein einziger DST erfolgt. Jedem dieser Patienten wurde telefonisch eine Verlaufsbeurteilung mittels DST angeboten. 35 Patienten (20,1 %) willigten ein und schickten Proben zurück. Dementsprechend lagen abschließend von 124 Patienten (47,1 %) mindestens 2 DST-Ergebnisse vor. Vier Testergebnisse wurden von der Verlaufsbeurteilung ausgeschlossen, da zwischen dem ersten und letzten DST weniger als 12 Wochen vergangen waren. Somit verblieben 120 Patienten, welche für eine DST-Verlaufsbeurteilung ausgewertet werden konnten. Bei 38 Patienten (31,7 %) veränderte sich die Einschätzung gemäß DST-Ergebnis im Verlauf (verschlechterter Hormonstatus, n=21 (17,5 %); verbesserter Hormonstatus, n=17 (14,2 %)), während bei den übrigen 82 Patienten (68,3 %) ein verlaufsstabiles DST-Ergebnis zu verzeichnen war (*siehe Tabelle 10*).

Tab. 10: Entwicklung der hormonellen Aktivität unter Berücksichtigung repetitiver Dexamethason-Hemmtests im Verlauf der Nachbeobachtung

Legende: Patienten mit NFA, MACS und ACS stratifiziert nach dem jeweils ersten (oben) bzw. letzten (links) DST-Ergebnis. Im Verlauf gebesserte (Grün) und verschlechterte (Rot) Testwerte sind farblich hervorgehoben. Eingeschlossen wurden nur Patienten mit mindestens 2 DST-Ergebnissen, welche in einem Abstand von mindestens 12 Wochen erhoben wurden. Abkürzungen: ACS (Autonome Cortisol-Sekretion), DST (Dexamethason-Suppressionstest), MACS (Mögliche ACS), NFA (Nicht-funktionelle Adenome). Quelle: Eigene Darstellung.

		Serumcortisol ($\mu\text{g/dl}$) im jeweils ersten DST		
		$\leq 1,8$ ($n=53$)	1,9-5,0 ($n=46$)	$> 5,0$ ($n=21$)
Serumcortisol ($\mu\text{g/dl}$) im jeweils letzten DST	$\leq 1,8$	Stabiles NFA $n=38$	$n=8$	$n=0$
	1,9-5,0	$n=11$	Stabile MACS $n=32$	$n=9$
	$> 5,0$	$n=4$	$n=6$	Stabile ACS $n=12$

Abseits davon entwickelte sich ein initial als NFA klassifiziertes Nebennieren-Inzidentalom im Verlauf zu einem Aldosteron-produzierenden Adenom (in der initialen endokrinologischen Untersuchung war der Aldosteron-Renin-Quotient laut Arztbrief noch als „unauffällig“ beschrieben worden, ein konkreter Quotient war nicht dokumentiert worden). Während der endokrinologischen Reevaluation am Universitätsklinikum Würzburg wurden hingegen 4 Jahre nach Erstdiagnose wiederholt erhöhte Aldosteron-Renin-Quotienten gemessen. Nachfolgend wurde mittels Kochsalzbelastungstest und Nebennieren-Venen-Katheterisierung die Diagnose eines primären Hyperaldosteronismus auf Boden eines unilateralen Adenoms gesichert. Zusammenfassend konnte somit bei 39 Patienten (10,9 %) der Mortalitätskohorte innerhalb des Beobachtungsverlaufs eine Veränderung des individuellen Hormonprofils beobachtet werden.

3.4.3 Operative Maßnahmen im Verlauf der Nachsorge

3.4.3.1 Adrenalektomie

Nach einer medianen Zeitspanne von 3 (0-172) Monaten wurden insgesamt 139 (38,9%) der Patienten der Mortalitätskohorte adrenalektomiert. Dabei wurden signifikant weniger hormoninaktive Adenome als hormonaktive und/oder maligne Tumoren

operiert (17,7 % vs. 45,1 % vs. 75,0 %, $p < 0,001$). Eine laparoskopische Operation wurde sowohl bei den NFA (75,0 % laparoskopisch vs. 25,0 % offen, $p < 0,01$) als auch den benignen hormonaktiven Tumoren (86,7 % vs. 13,3 %, $p < 0,001$) bevorzugt. Eine Ausnahme stellten die malignen Tumoren dar, bei denen häufiger offen operiert wurde (67,9 % laparoskopisch vs. 32,1 % offen, $p < 0,001$). Bei 16 Patienten (11,5 %) war die Art des gewählten operativen Zugangs anhand der dokumentierten Daten nicht ersichtlich. Eine Übersicht zur Adrenalektomie bietet *Tabelle 11*.

Tab. 11: Details zu erfolgten Adrenalektomien

Legende: Häufigkeit einer Adrenalektomie bei Patienten mit Nebennieren-Inzidentalom unter Berücksichtigung der operativen Zugangs. Die p-Werte beziehen sich auf Subgruppen NFA, benigne hormonaktive und maligne Tumoren. Abkürzung: NFA (Nicht-funktionelles Adenom). Quelle: Eigene Darstellung.

Parameter	Gesamte Kohorte	NFA	Hormonaktive benigne Tumoren	Maligne Tumoren	p
Gesamtzahl [n]	357	124	193	40	-
Adrenalektomie [n, %]	139 (38,9 %)	22 (17,7 %)	87 (45,1 %)	30 (75,0 %)	<0,001
Laparoskopischer Zugang [n, %]	89 (72,3 %)	15 (75,0 %)	65 (86,7 %)	9 (32,1 %)	<0,001

Von der NAPACA-Subgruppe (n=263) wurden 61 (23,2 %) Patienten operiert, wobei der Zugang in 43 (70,5 %) Fällen laparoskopisch war.

3.4.3.2 Histopathologische Befunde

Bei allen 139 adrenalektomierten Patienten erfolgte eine histopathologische Aufarbeitung des resezierten Gewebes. Bei 2 weiteren Patienten (0,6 %) der Mortalitätskohorte wurde zudem Gewebe histopathologisch analysiert, welches im Rahmen einer Biopsie entnommen worden war. Es handelte sich dabei um einen Patienten mit einem ACC und einen mit einem malignen Phäochromozytom. Bei beiden Patienten waren die entsprechenden Diagnosen bereits radiologisch bzw. laborchemisch vermutet worden. Eine Operation wurde jeweils nicht durchgeführt, da die Erkrankungen zum Zeitpunkt ihrer Diagnosestellung schon weit fortgeschritten waren.

3.4.4 Potenzielle prognostische Einflüsse auf die Mortalität

3.4.4.1 Prävalenz kardiovaskulärer Risikofaktoren bei Erstdiagnose

Im Rahmen der Datenaufarbeitung wurden Komorbiditäten erfasst, welche im Vorfeld als relevante kardiovaskuläre Risikofaktoren eingestuft worden waren (*siehe Abschnitt 2.4.3.1.*). Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des Nebennieren-Inzidentaloms wiesen 292 der insgesamt 357 Patienten (81,8 %) derartige Komorbiditäten auf. Mehrere dieser Komorbiditäten auf einmal waren dabei bei 193 Patienten (54,1 %) zu beobachten. Die Prävalenz der einzelnen Komorbiditäten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ist in *Tabelle 12* wiedergegeben. In mehreren Fällen waren anhand der Datenlage keine Aussagen bezüglich einer Adipositas (n=23, 6,4 %), einer Dyslipidämie (n=4, 1,1 %), einer arteriellen Hypertonie (n=3, 0,8 %) und eines Diabetes mellitus (n=3, 0,8 %) möglich.

Tab. 12: Prävalenz kardiovaskulärer Risikofaktoren bei Erstdiagnose des Nebennieren-Inzidentaloms

Legende: Häufigkeiten relevanter Komorbiditäten bei den einzelnen Tumorentitäten. Die p-Werte beziehen sich auf Subgruppen NFA, benigne hormonaktive und maligne Tumoren. Hierbei bestand ein signifikanter Zusammenhang bei den Komorbiditäten arterielle Hypertonie, Dyslipidämie und Diabetes mellitus. Abkürzung: NFA (Nicht-funktionelles Adenom). Quelle: Eigene Darstellung.

Parameter	Gesamte Kohorte	NFA	Hormonaktive benigne Tumoren	Maligne Tumoren	p
Gesamtzahl [n]	357	124	193	40	-
Arterielle Hypertonie [n, %]	259 (73,2 %)	87 (70,2 %)	153 (79,7 %)	19 (50,0 %)	<0,01
Dyslipidämie [n, %]	155 (43,9 %)	51 (41,4 %)	95 (49,7 %)	9 (23,7 %)	<0,01
Adipositas [n, %]	112 (33,5 %)	48 (40,3 %)	56 (31,1 %)	8 (22,9 %)	n.s.
Diabetes mellitus [n, %]	76 (21,5 %)	18 (14,5 %)	51 (26,6 %)	7 (18,4 %)	<0,05

Innerhalb der NAPACA-Subgruppe litten 199 (75,7 %) Patienten an einer arteriellen Hypertonie, 124 (47,1 %) an einer Dyslipidämie, 88 (33,5 %) unter einer Adipositas und 55 (20,9 %) an einem Diabetes mellitus.

3.4.4.2 Prävalenz kardiovaskulärer Ereignisse im Vorfeld der Erstdiagnose

Bereits vor der Erstdiagnose des Nebennieren-Inzidentaloms hatten 62 der 357 Patienten (17,4 %) mindestens ein kardiovaskuläres Ereignis erlitten. Betroffen waren 16 der 124 NFA (12,9 %), 41 der 193 benignen hormonaktiven Tumoren (21,2 %) und 5 der 40 malignen Tumoren (12,5 %); signifikante Gruppenunterschiede bestanden dabei nicht (n.s.). Eine Übersicht über die Prävalenzen der jeweiligen Ereignisse bietet *Tabelle 13*.

Tab. 13: Prävalenz kardiovaskulärer Ereignisse bei Erstdiagnose des Nebennieren-Inzidentaloms

Legende: Prävalenz kardiovaskulärer Ereignisse bei Erstdiagnose des Nebennieren-Inzidentaloms. Die p-Werte beziehen sich auf Subgruppen NFA, benigne hormonaktive und maligne Tumoren. Abkürzung: NFA (Nicht-funktionelles Adenom). Quelle: Eigene Darstellung.

Parameter	Gesamte Kohorte	NFA	Hormonaktive benigne Tumoren	Maligne Tumoren	p
Gesamtzahl [n]	357	124	193	40	-
Koronare Herzkrankheit mit Intervention [n, %]	29 (8,1 %)	8 (6,4 %)	19 (9,8 %)	2 (5,0 %)	n.s.
Akutes Koronarsyndrom [n, %]	16 (4,5 %)	5 (4,0 %)	10 (5,2 %)	1 (3,5 %)	n.s.
Tiefe Beinvenenthrombose [n, %]	16 (4,5 %)	4 (3,2 %)	10 (5,2 %)	2 (5,0 %)	n.s.
Lungenembolie [n, %]	14 (3,9 %)	4 (3,2 %)	8 (4,1 %)	2 (5,0 %)	n.s.
Schlaganfall [n, %]	13 (3,6 %)	3 (2,4 %)	10 (5,2 %)	0 (0,0 %)	n.s.

Bei der NAPACA-Subgruppe (n=263) wiesen bis zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des Nebennieren-Inzidentaloms 25 (9,5 %) Patienten eine behandlungspflichtige koronare Herzkrankheit auf, 13 (4,9 %) Patienten eine akutes Koronarsyndrom, 12 (4,6 %) eine tiefe Beinvenenthrombose, 12 (4,6 %) eine Lungenembolie und 8 (3,0 %) einen Schlaganfall.

3.4.4.3 Extra-adrenale Malignität

Im Beobachtungszeitraum entwickelten 42 der 357 Patienten (11,8 %) ein extra-adrenales Karzinom (*siehe Tabelle 14*). Hiervon war die Subgruppe der malignen

Tumoren am häufigsten betroffen (NFA, n=6 (4,8 %); benigne hormonaktive Tumoren, n=20 (10,4 %); maligne Tumoren, n=16 (40,0 %); p<0,0001).

Zu der Subgruppe der malignen Tumoren gehörten allerdings auch 12 Patienten mit inzidentell entdeckten adrenalen Metastasen, deren Primarius in den beurteilbaren 10 Fällen im Median 2,5 (0-8) Monaten nach Erstdiagnose des Nebennieren-Befundes ausfindig gemacht werden konnte. Wurden alle 12 Patienten mit adrenalen Metastasen aus der Auswertung herausgenommen, ergab sich in der Gruppe der malignen Tumoren nur noch eine Rate von 10,0 % (n=4) im Verlauf neu aufgetretener extra-adrenaler Tumoren. Diese Rate unterschied sich dann nicht mehr signifikant von den Raten der übrigen beiden Subgruppen NFA und benigne hormonaktive Tumoren.

Tab. 14: Prävalenz von im Beobachtungszeitraum neu diagnostizierter extra-adrenaler Malignome

Legende: Im Verlauf der Nachsorge neu diagnostiziert extra-adrenale Karzinome (n=30) waren v.a. im Urogenitaltrakt und im Gastrointestinaltrakt lokalisiert. Nicht in der Tabelle aufgeführt sind die extra-adrenalen Tumorklassifikationen adrenaler Metastasen (diese Tumoren waren folgendermaßen lokalisiert: Lunge, n=4 (33,3%); Niere, n=3 (25,0 %); Mamma, n=1 (8,3 %); Galle, n=1 (8,3 %); Magen, n=1 (8,3 %); unbekannt, n=2 (16,7 %)). Quelle: Eigene Darstellung.

Lokalisation extra-adrenaler Tumoren	Anzahl [n,%]
Urogenital Nierenzellkarzinom (n=3), Prostatakarzinom (n=3), Urothelkarzinom (n=1)	7 (23,3 %)
Gastrointestinal Pankreaskarzinom (n=3), Magenkarzinom (n=1), Kolorektales Karzinom (n=1), Hepatozelluläres Karzinom (n=1)	6 (20,0 %)
Kopf-Halsbereich Oropharyngeales Karzinom (n=3), Medulläres Schilddrüsenkarzinom (n=1)	4 (13,3 %)
Pulmonal Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (n=4)	4 (13,3 %)
Dermatologisch Malignes Melanom (n=3)	3 (10,0 %)
Gynäkologisch Mammakarzinom (n=2), Ovarialkarzinom (n=1)	3 (10,0 %)
Hämatologisch B-Zell-Lymphom (n=1), Multiples Myelom (n=1), Chronisch lymphatische Leukämie (n=1)	3 (10,0 %)

In der NAPACA-Subgruppe (n=263) entwickelten insgesamt 22 (8,4 %) Patienten einen extra-adrenalen Tumor. Dieser war in absteigender Häufigkeit gastrointestinalen (n=6), urologischen (n=6), oropharyngealen (n=3), pulmonalen (n=3), hämatologischen (n=2), dermatologischen (n=1) oder gynäkologischen (n=1) Ursprungs.

3.4.5 Mortalität

3.4.5.1 Evaluation der gesamten Mortalitätskohorte

Im Nachsorgeverlauf verstorbene Patienten

Während des Beobachtungszeitraums verstarben insgesamt 62 Patienten (17,4 %) der Mortalitätskohorte. Zwischen der Erstdiagnose des Nebennieren-Inzidentaloms und dem Versterben vergingen im Median 5,3 (0,2-17,6) Jahre. Verstorbene Patienten waren signifikant häufiger männlich (59,7 % Männer vs. 43,4 % Frauen; $p < 0,05$) und bei Erstdiagnose des Nebennieren-Inzidentaloms älter (im Mittel 67 (34-82) Jahre bei den Verstorbenen vs. 56 (20-82) Jahre bei den zensierten Fällen; $p < 0,001$). Hinsichtlich der medianen Tumorgöße unterschieden sich beide Gruppen nicht signifikant voneinander (31 (10-210) mm bei Verstorbenen vs. 29 (10-150) mm bei zensierten Fällen; n.s.). Eine Zusammenfassung findet sich in *Tabelle 15*.

Tab. 15: Charakteristika der verstorbenen Patienten

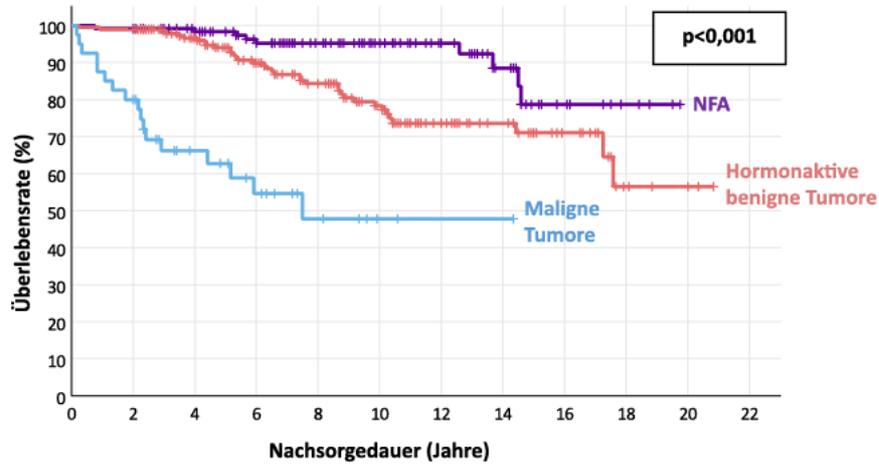
Legende: Demographische Charakteristika der verstorbenen Patienten der Mortalitätskohorte. Abkürzung: NFA (Nicht-funktionelles Adenom). Quelle: Eigene Darstellung.

Parameter	Gesamte Kohorte	NFA	Hormonaktive benigne Tumoren	Maligne Tumoren
Gesamtzahl [n]	357	124	193	40
Verstorben [n, %]	62 (17,4 %)	9 (7,3 %)	36 (18,7 %)	17 (42,5 %)
Männer [n, %]	62 (17,4 %)	4 (44,4 %)	22 (61,1 %)	11 (64,7 %)
Todesalter (Jahre) [Mittelwert, SD]	69 ±13	74 ±12	72 ±11	61 ±15
Zeitraum ED bis Tod (Jahre) [Median,Range]	5,3 (0,2-17,6)	6,0 (0,7-14,6)	6,4 (0,2-17,6)	2,2 (0,2-7,5)
Durchmesser (mm) [Median,Range]	30,5 (10-210)	20 (10-44)	31 (10-70)	57,5 (10-210)

Mortalität in Abhängigkeit von Dignität und Hormonstatus

Während der Beobachtungszeit verstarben 9 der 124 Patienten mit NFA (7,3 %), 36 der 193 Patienten mit benignen hormonaktiven Tumoren (18,7 %) und 17 der 40 Patienten mit malignen Tumoren (42,5 %). Diese Unterschiede hinsichtlich der Mortalitätsrate waren signifikant ($p < 0,001$). Die Kaplan-Meier-Kurve ist in *Abbildung 10* ersichtlich.

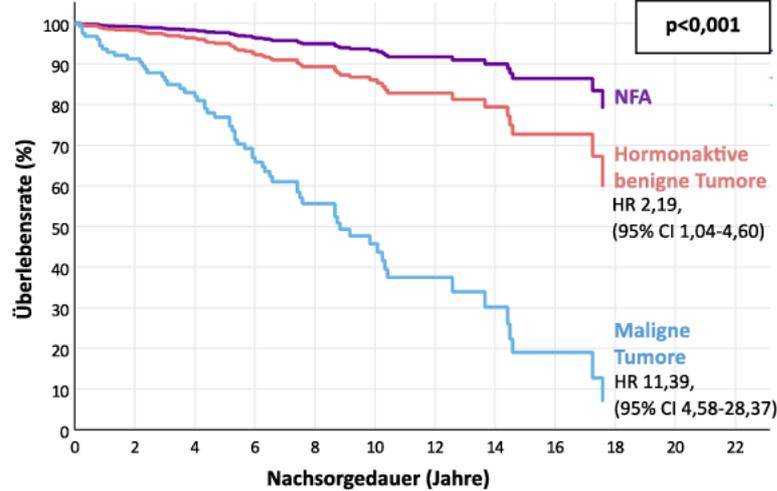
Abb. 10: Kaplan-Meier- Kurve zum Überleben innerhalb der Mortalitätskohorte



Legende: Kaplan-Meier-Überlebenskurve der nach Dignität und Hormonaktivität stratifizierten Mortalitätskohorte. Abkürzungen: NFA (Nicht-funktionelles Adenom). Quelle: Eigene Darstellung.

Mittels Cox-Regressionsanalyse konnte ermittelt werden, dass benigne hormonaktive Tumoren ($p < 0,05$) sowie insbesondere auch maligne Tumoren ($p < 0,001$) signifikant höhere Mortalitätsraten aufwiesen als NFA (siehe Abbildung 11).

Abb. 11: Cox-Regressions-Kurve zum Überleben innerhalb der Mortalitätskohorte



Legende: Cox-Regressions-Überlebenskurve der nach Dignität und Hormonaktivität stratifizierten Mortalitätskohorte. Abkürzungen: CI (Konfidenzintervall), HR (Hazard Ratio), NFA (Nicht-funktionelles Adenom). Quelle: Eigene Darstellung.

Relevante Risikofaktoren stellten das Alter, ein bekannter Diabetes mellitus und das Vorliegen mindestens eines kardiovaskulären Ereignisses im Vorfeld der Erstdiagnose dar. Eine detaillierte Aufstellung hierzu findet sich in *Tabelle 16*.

Tab. 16: Uni- und multivariate Cox-Regressionsanalysen zur Ermittlung von Einflussfaktoren auf die Mortalität

Legende: Darstellung der univariaten Cox-Analyse (links) und der multivariaten Cox-Analyse (rechts) zum Versterben innerhalb der Mortalitätskohorte. ¹Erfasst wurden hier akutes Koronarsyndrom, koronare Herzkrankheit, Apoplex, tiefe Beinvenenthrombose und/oder Lungenembolie. Abkürzungen: CI (Konfidenzintervall), HR (Hazard Ratio). Quelle: Eigene Darstellung.

	Univariate Analyse		Multivariate Analyse	
	HR (95 % CI)	p	HR (95 % CI)	p
Demographie				
Alter (Anstieg um 1 Jahr)	1,05 (1,03-1,08)	<0,001	1,04 (1,02-1,07)	<0,01
Geschlecht (männlich)	2,09 (1,25-3,49)	<0,01	1,63 (0,96-2,79)	n.s.
Kardiovaskuläre Risikofaktoren bei Erstdiagnose				
Adipositas	1,08 (0,60-1,93)	n.s.	-	-
Arterielle Hypertonie	1,43 (0,77-2,64)	n.s.	-	-
Diabetes mellitus	1,98 (1,16-3,37)	<0,05	1,75 (1,01-3,04)	<0,05
Dyslipidämie	1,13 (0,68-1,88)	n.s.	-	-
(Ex-)Raucher	1,11 (0,61-2,03)	n.s.	-	-
Familiäre kardiovaskuläre Prädisposition	0,89 (0,39-2,02)	n.s.	-	-
Kardiovaskuläre Ereignisse im Vorfeld der Erstdiagnose				
Mindestens 1 ¹	2,38 (1,35-4,17)	<0,01	2,10 (1,17-3,79)	<0,05
Extra-adrenale Malignität im Verlauf der Nachsorge				
Neu aufgetretenes Karzinom	4,09 (2,40-6,97)	<0,001	1,78 (0,97-3,26)	n.s.

Mortalität in Abhängigkeit von der Tumorentität

Auf eine Analyse der Tumorentitäten-spezifischen Überlebensraten wurde aufgrund der teilweise sehr geringen Fallzahlen sowie der nicht-proportionalen Hazard-Ratios verzichtet.

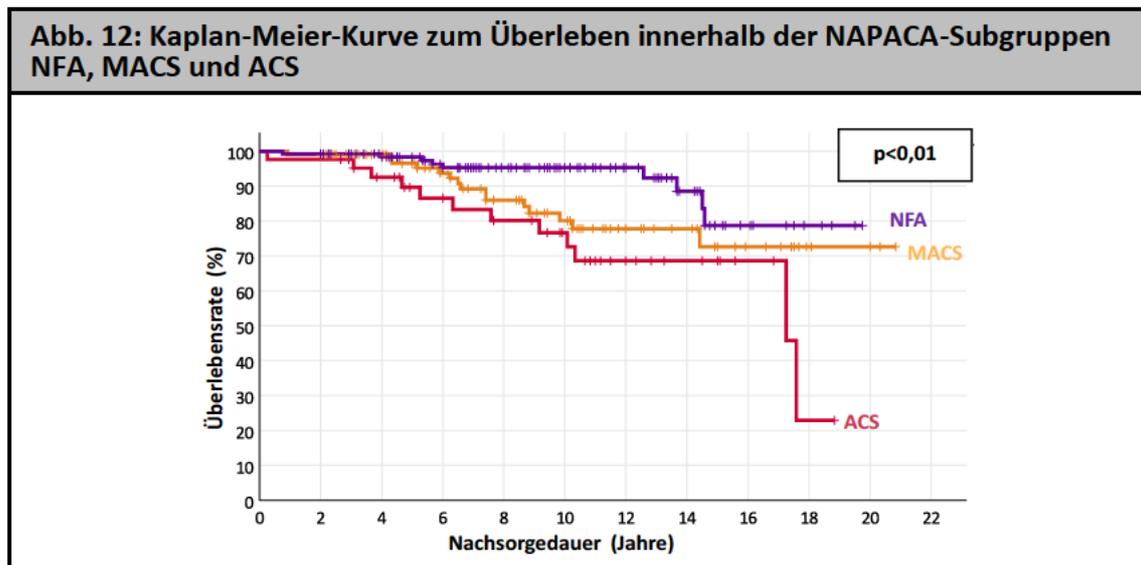
3.4.5.2 Evaluation der NAPACA-Gruppe

Verstorbene Patienten im Verlauf der Nachsorge

Aus der NAPACA-Gruppe (n=263) verstarben im Beobachtungszeitraum insgesamt 36 Individuen (13,7 %). Hierunter fanden sich überwiegend männliche Patienten (n=19, 52,8 %). Das mediane Alter der Verstorbenen betrug 69 (44-86) Jahre bei Männer und 77 (38-91) Jahre bei Frauen.

Stratifikation anhand des individuell ersten DST

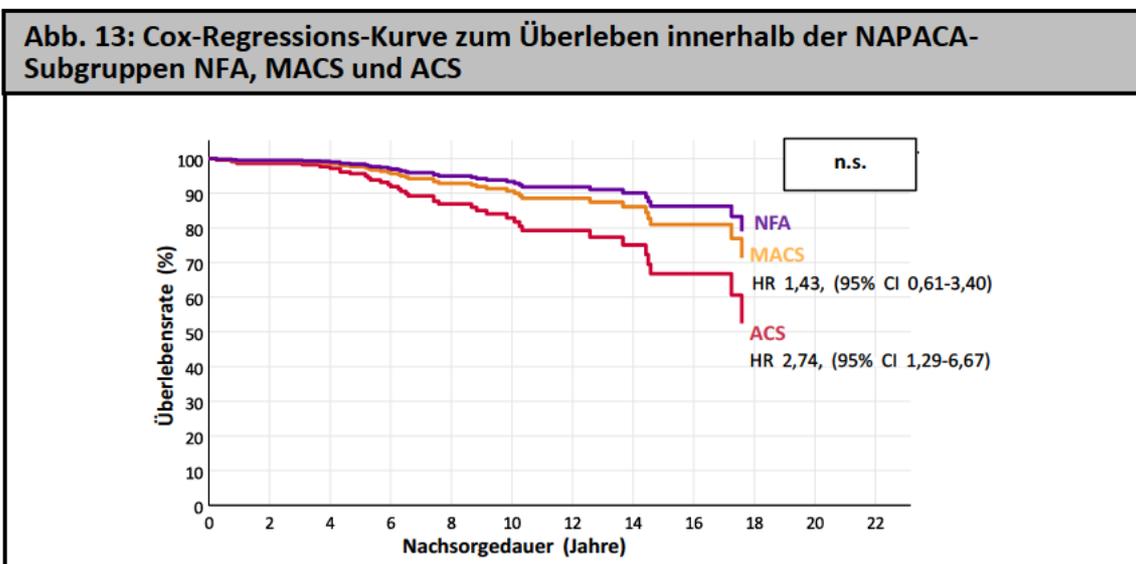
Die 263 NAPACA-Patienten wurden anhand ihres jeweils ersten DST-Ergebnisses weiter stratifiziert in 124 (47,1 %) NFA, 97 (36,9 %) MACS und 42 (16,0 %) ACS. Aus diesen drei Gruppen verstarben im Beobachtungszeitraum 9 (7,3 %), 15 (15,5 %) und 12 (28,6 %) Patienten. Wie in *Abbildung 12* illustriert, unterschied sich das Überleben in den drei Subgruppen signifikant ($p < 0,01$).



Legende: Kaplan-Meier-Überlebenskurve der Nicht-Aldosteron-produzierenden Adenome, anhand des Serumcortisols im jeweils ersten Dexamethason-Hemmtest stratifiziert in die drei Subgruppen NFA, MACS und ACS.
Abkürzungen: ACS (Autonome Cortisol-Sekretion), MACS (mögliche ACS), NFA (Nicht-funktionelles Adenom).
Quelle: Eigene Darstellung.

Gemäß der multivariaten Regressionsanalyse war die Beziehung zur Mortalität nur noch für die folgenden drei Faktoren signifikant: Alter bei Erstdiagnose des Nebennieren-Inzidentaloms ($p < 0,05$), kardiovaskuläre Ereignisse im Vorfeld der Erstdiagnose ($p < 0,01$)

und im Beobachtungsverlauf neu aufgetretene Karzinome ($p < 0,01$) (siehe Abbildung 13 und Tabelle 17). Da die Zugehörigkeit zu einer der drei NAPACA-Subgruppen (d.h. NFA, MACS oder ACS) nicht mehr als signifikanter Faktor in Erscheinung trat, wurde eine erneute Cox-Regressionsanalyse durchgeführt, in welcher das DST-Ergebnis als kontinuierliche (und nicht mehr als kategoriale) Variable untersucht wurde. Hierbei zeigte sich eine signifikante Beziehung zur Mortalität ($p < 0,05$). Die übrigen Risikofaktoren hinsichtlich eines früheren Versterbens blieben die gleichen wie bei der Analyse der gesamten Studienkohorte (siehe Abschnitt 3.4.5.1. bzw. Tabelle 17).



Legende: Cox-Regressions-Überlebenskurve der NAPACA, anhand des Serumcortisols im jeweils ersten Dexamethason-Hemmtest stratifiziert in die drei Subgruppen NFA, MACS und ACS. **Abkürzungen:** ACS (Autonome Cortisol-Sekretion), MACS (mögliche ACS), NFA (Nicht-funktionelles Adenom). **Quelle:** Eigene Darstellung.

Tab. 17: Uni- und multivariate Cox-Regressionsanalyse zur Mortalität der NAPACA

Legende: Darstellung der univariaten (links) und multivariaten Cox-Analyse der proportionalen Hazard Ratios (rechts) zur Mortalität innerhalb der Nicht-Aldosteron-produzierenden Adenome. Die Komorbiditäten wurden nicht in die Multivariatanalyse miteinbezogen. ¹Akutes Koronarsyndrom, koronare Herzkrankheit, Apoplex, tiefe Beinvenenthrombose, Lungenembolie. Abkürzungen: ACS (Autonome Cortisol-Sekretion), CI (Konfidenzintervall), DST (Dexamethason-Test), HR (Hazard Ratio), MACS (mögliche ACS), NFA (Nicht-funktionelles Adenom). Quelle: Eigene Darstellung.

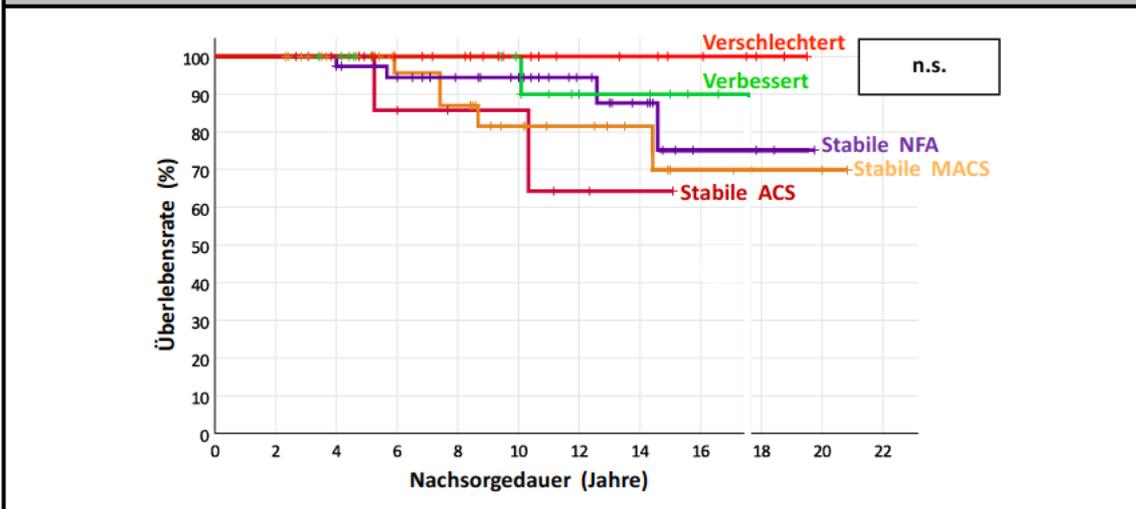
	Univariatanalyse		Multivariatanalyse DST kategorial		Multivariatanalyse DST kontinuierlich	
	HR (95 % CI)	p	HR (95 % CI)	p	HR (95 % CI)	p
Dexamethason-Suppressionstest						
DST-Kategorie, d.h. NFA, MACS und ACS (Referenz: NFA)	MACS: 2,26 (0,99-5,17)	<0,01	MACS: 1,43 (0,61-3,40)	n.s.		
	ACS: 3,96 (1,67-9,41)		ACS: 2,74 (1,29-6,67)			
DST-Absolutwert (bezogen auf das Serumcortisol)	1,08 (1,02-1,14)	<0,05			1,07 (1,003-1,14)	<0,05
Demographie						
Alter (1-Jahres Anstieg)	1,07 (1,04-1,11)	<0,001	1,05 (1,01-1,09)	<0,05	1,05 (1,01-1,09)	<0,01
Geschlecht (männlich)	1,86 (0,96-3,62)	n.s.	-	-	-	-
Kardiovaskuläre Risikofaktoren bei Erstdiagnose						
Adipositas	1,87 (0,89-3,95)	n.s.	-	-	-	-
Arterielle Hypertonie	3,19 (1,12-9,03)	<0,05	-	-	-	-
Diabetes mellitus	2,82 (1,44-5,53)	<0,01	-	-	-	-
Dyslipidämie	2,22 (1,11-4,47)	<0,05	-	-	-	-
(Ex-)Raucher	1,20 (0,53-2,73)	n.s.	-	-	-	-
Familiäre kardiovaskuläre Prädisposition	1,41 (0,53-3,77)	n.s.	-	-	-	-
Kardiovaskuläre Ereignisse im Vorfeld der Erstdiagnose						
Mindestens 1 ¹	3,60 (1,81-7,16)	<0,001	2,56 (1,27-5,14)	<0,01	2,75 (1,37-5,54)	<0,01
Extra-adrenale Malignität im Verlauf der Nachsorge						
Karzinom	5,52 (2,76-11,05)	<0,001	3,41 (1,59-7,29)	<0,01	3,53 (1,66-7,50)	<0,01

Hormonelle Entwicklung im Verlauf der Nachsorge

Wie bereits im *Abschnitt 3.4.2.4.* erwähnt, wurde bei 120 NAPACA-Patienten auch die hormonelle Veränderung zwischen Erstdiagnose und letzter Nachsorge untersucht. Von diesen 120 Patienten verstarben im Verlauf der Nachsorge insgesamt 13 Individuen, davon 4 der 38 (10,5 %) mit stabilem NFA, 5 der 32 (15,6 %) mit stabilem MACS, 2 der 12 (16,7 %) mit stabilen ACS, 2 der 17 (11,8 %) mit „verbessertem Hormonstatus“ und

keiner der 21 (0 %) mit „verschlechtertem Hormonstatus“. Die Mortalitätsraten dieser Gruppen unterschieden sich nicht signifikant (n.s., siehe Abbildung 14). Eine Cox-Regressionsanalyse erfolgte nicht, da die Hazard-Ratios nicht proportional waren.

Abb. 14: Kaplan-Meier-Kurve zum Überleben innerhalb der NAPACA-Gruppe (unter Berücksichtigung der hormonellen Entwicklung im Beobachtungsverlauf)



Legende: Kaplan-Meier-Überlebenskurve der Nicht-Aldosteron-produzierenden Adenome, stratifiziert anhand der Entwicklung des Serumcortisols im Dexamethason-Hemmtest während der Nachsorge. Abkürzungen: ACS (Autonome Cortisol-Sekretion), MACS (mögliche ACS), NFA (Nicht-funktionelles Adenom). Quelle: Eigene Darstellung.

3.4.5.3 Todesursachen

Todesursachen in der Mortalitätskohorte

Wie bereits unter *Abschnitt 3.4.5.1.* erwähnt, verstarben aus der 357 Patienten umfassenden Mortalitätskohorte 62 Patienten im Verlauf der Nachsorge. Die dokumentierten Todesursachen sind in *Tabelle 18* illustriert.

Tab. 18: Todesursachen innerhalb der Mortalitätskohorte

Legende: Tabellarische Darstellung der häufigsten Todesursachen in Kategorien. Quellen: Eigene Darstellung.

Todesursache	Anzahl [n,%]
Maligne Genese Adrenokortikales Karzinom (n=8), Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (n=7), Malignes Phäochromozytom (n=2), Pankreaskarzinom (n=2), Oropharynxkarzinom (n=2), Karzinom mit unklarem Primarius (n=2), Magenkarzinom (n=1), Hepatozelluläres Karzinom (n=1), Cholangiozelluläres Karzinom (n=1), Nierenzellkarzinom (n=1)	27 (43,5 %)
Kardiovaskuläre Genese Plötzlicher Herztod (n=4), Apoplex (n=3), Akutes Koronarsyndrom (n=2), Lungenembolie (n=1)	11 (17,7 %)
Infektiöse Genese Pneumonie (n=4), Sepsis (n=3)	7 (11,3 %)
Andere Genese Folgen einer Amyotrophen Lateralsklerose (n=1), Suizid (n=1)	2 (3,2 %)
Unbekannte Genese	15 (24,2 %)

Todesursachen innerhalb der NAPACA-Gruppe

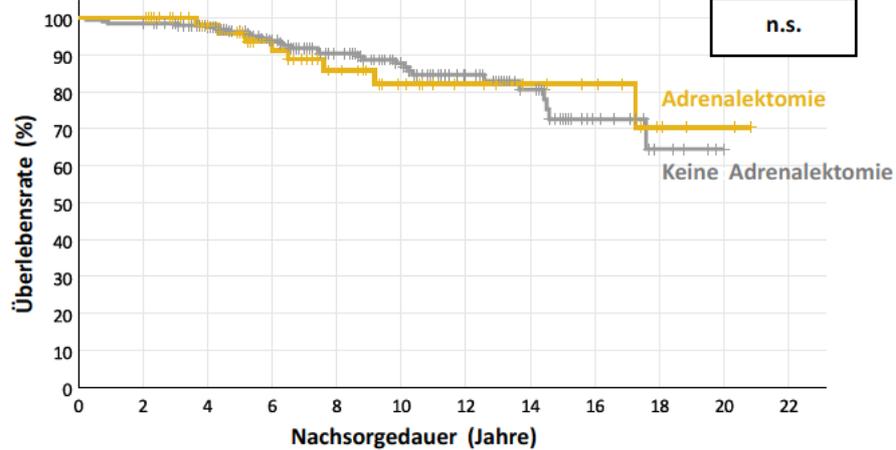
Bei näherer Betrachtung der 36 Todesfälle aus der NAPACA-Subgruppe (n=263) waren vor allem maligne Erkrankungen ursächlich (n=10, 27,8 %), gefolgt von kardiovaskulären Ereignissen (n=8, 22,2 %) und Infektionen (n=5, 13,9 %). Zwischen NFA, MACS und ACS konnten mit Blick auf die Todesursachen zwar keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden, allerdings waren tendenzielle Entwicklungen zu beobachten. So stiegen die Raten an kardiovaskulär- (NFA, 1/9 (11,1 %); MACS, 3/15 (20,0 %); ACS, 4/12 (33,3 %); n.s.) und infektiös-bedingten Todesfällen (NFA, 1/9 (11,1 %); MACS, 1/15 (6,7 %); ACS, 3/12 (25,0 %); n.s.) mit zunehmender Höhe des Serumcortisols im DST an. Umgekehrt war der Trend bei den malignen Todesursachen (NFA, 3/9 (33,3 %); MACS, 5/15 (33,3 %); ACS, 2/12 (16,7 %); n.s.).

3.4.5.4 Einfluss einer Adrenalektomie auf die Mortalität

NAPACA-Gruppe

Im Beobachtungszeitraum waren 28 der 202 (13,9 %) konservativ behandelten NAPACA-Patienten verstorben; bei den 61 adrenaletomierten Patienten waren es 28 Todesfälle (13,1 %). Diese Mortalitätsraten unterschieden sich nicht signifikant voneinander, was sich auch am Kurvenverlauf in der Kaplan-Meier-Analyse (siehe Abbildung 15) indirekt ableiten lässt.

Abb. 15: Kaplan-Meier-Kurve zum Überleben von konservativ und chirurgische behandelten NAPACA-Patienten



Legende: Kaplan-Meier-Kurve der Nicht-Aldosteron-produzierenden Adenome, mit Beurteilung des Einflusses einer Adrenalektomie auf das Gesamtüberleben. Quelle: Eigene Darstellung.

Eine gleichartige Aussage konnte mittels Cox-Regressionsanalyse getroffen werden (HR 1,60, 95 % CI 0,71-3,61, n.s.; wobei „NAPACA ohne Adrenalektomie“ die Referenzgruppe darstellte). Ein höheres Lebensalter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des Nebennieren-Inzidentaloms (HR 1,08, 95 % CI 1,04-1,12, $p < 0,001$) und männliches Geschlecht (HR 1,95, 95 % CI 1,01-3,76, $p < 0,05$) wurden als prognostisch relevante Risikofaktoren identifiziert.

Auch hinsichtlich der drei NAPACA-Subgruppen unterschied sich das Überleben zwischen den Patienten ohne bzw. mit Adrenalektomie nicht signifikant voneinander. Auf eine Darstellung der jeweiligen Kaplan-Meier-Kurven wird hier verzichtet.

Nebennieren-Inzidentalome der „Nicht-NAPACA-Gruppe“

Eine Analyse des Einflusses einer operativen Intervention auf das Gesamtüberleben derjenigen Tumoren, welche nicht der NAPACA-Gruppe zuzuordnen waren, erfolgte aufgrund der Heterogenität und geringen Fallzahl nicht.

4 DISKUSSION

4.1 TUMORENTITÄTEN

Nach umfangreichen Selektionsprozessen konnte die Mortalitätskohorte in die Tumorentitäten NAPACA (73,7 %), Phäochromozytome (10,6 %), ACC (6,2 %), Aldosteron-produzierende Adenome (3,4 %), Nebennieren-Metastasen (3,4 %) und Cortisol-produzierende Adenome mit floridem Cushing-Syndrom (2,8 %) stratifiziert werden. Diversen Referenzen zur Tumorentität bei Nebennieren-Inzidentalomen sind vergleichbare Daten zu entnehmen (bei allerdings hoher Schwankungsbreite): NAPACA (Median 80 %, Range 33-96 %), Phäochromozytome (Median 7 %, Range 1,5-14 %), ACC (Median 8 %, Range 1,2-11 %), Aldosteron-produzierende Adenome (Median 2,5 %, Range 1,6-3,3 %), Nebennieren-Metastasen (Median 5 %, Range 0-18 %) [1, 61, 133, 134] und Cortisol-produzierende Adenome mit floridem Cushing-Syndrom (Range 0-12 %) [61, 133, 134]. Es kann also davon ausgegangen werden, dass unsere Mortalitätskohorte repräsentativ ist.

Bei näherer Betrachtung unserer NAPACA-Gruppe kamen am häufigsten NFA (47,1 %) vor, dann MACS (36,9 %) und ACS (16,0 %). In Vorstudien wurden nur selten identische definierende DST-Kategorien benutzt. Wenn zutreffend, zeigten sich hohe Streubreiten mit Raten von 45,5-65,1 % für NFA, 29,8-44,6 % für MACS und 5,1-9,2 % für ACS [80, 92, 98]. Demzufolge lag in unserer Studie einzig die Quote an ACS-Patienten etwas über dem üblichen Durchschnitt. Die Ursache für diese Diskrepanz bleibt unklar, ggf. könnte sie durch die verhältnismäßig kleine Fallzahl bedingt sein. Mutmaßlich dürfte hierdurch aber keine beeinträchtigte Aussagekraft bestehen (da auch die zuvor publizierten Daten eine hohe Schwankungsbreite aufweisen).

4.2 KLINISCHE CHARAKTERISTIKA BEI ERSTDIAGNOSE

4.2.1 Demographie

In unserer Mortalitätskohorte waren mit einer Quote von 53,8 % vermehrt Frauen von einem Nebennieren-Inzidentalom betroffen. Dieser Umstand deckt sich gut mit den Angaben diverser Bildgebungs-Studien [60, 64, 69, 133-138]. In Autopsie-Studien waren dagegen beide Geschlechter gleichermaßen häufig betroffen [133, 134]. Vermutlich liegt die unterschiedliche Geschlechtsverteilung an einer tendenziell häufigeren Durchführung von Bildgebungen bei Frauen und ist somit als Detektions-Bias zu werten [60, 71, 133, 134]. Bei Erstdiagnose waren unsere Patienten im Median 58 Jahre alt, was in guter Übereinstimmung mit aktueller Literatur ist (dort Angabe einer Altersspanne von 53 bis 64 Jahren) [20, 64, 69, 71, 133-136, 138].

4.2.2 Klinische Diagnostik bei Erstdiagnose

4.2.2.1 Bildgebung bei Erstdiagnose

Meist wurden die Nebennieren-Inzidentalome in unserer Kohorte zuerst in einer CT-Untersuchung entdeckt (in 58,0 % der Fälle), gefolgt von Ultraschalluntersuchungen (24,1 %) und anderen Bildgebungen (11,5 %). Auch in einer aktuellen schwedischen Studie war die CT die führende Modalität (CT 92,2 %, Sonographie 1,3 %, andere Verfahren 5,5 %) [69]. In älteren Arbeiten hingegen fielen die Raumforderungen noch eher in Ultraschalluntersuchungen auf [134]. Über die letzten Jahre ist somit offenkundig ein Wechsel der initial eingesetzten radiologischen Verfahren zu beobachten [139].

In unserer Kohorte betrug der mediane Durchmesser des Nebennieren-Inzidentaloms bei Erstdiagnose gruppenübergreifend 30 (10-210) mm. Dies war vergleichbar mit anderen Studien, in denen die Größe zwischen 20 und 35 mm variierte [20, 69, 133-136, 138]. Unilaterale Tumoren waren mit 59,9 % etwas häufiger auf der linken Seite vorzufinden. Bilaterale Befunde traten in unserer Kohorte in 14,0 % der Fälle auf. Diese Angaben stehen im Einklang mit der bisherigen Literatur, wo linksseitige Tumoren mit

51,8-61,8 % ebenfalls dominant sind [69, 135] und die Rate an bilateralen Befunden mit 8,7-15,0 % angegeben wird [69, 134, 135, 138, 140].

4.2.2.2 Klinische Präsentation bei Erstdiagnose

Bei der endokrinologischen Erstvorstellung gaben 14,6 % der Patienten mit Nebennieren-Inzidentalom relevante und für eine adrenale Erkrankung typische Beschwerden an. Darunter befanden sich definitionsgemäß alle Patienten mit einem floriden adrenalen Cushing-Syndrom, aber auch der überwiegende Anteil an Patienten mit Aldosteron-produzierenden Adenomen (91,7 %) oder Phäochromozytomen jeglicher Dignität (76,3 %). Diese Raten stimmen größtenteils mit denen aktueller Literatur überein, gemäß derer sogar der weit überwiegende Anteil der Aldosteron-produzierendem Adenome [134, 135, 141] und bis zu 80 % der Phäochromozytome [69, 134, 135, 142-144] typische Symptome bzw. Stigmata ihrer jeweiligen Erkrankung aufwiesen. Interessanterweise konnten wir in unserer Kohorte beobachten, dass Patienten mit einem ACC seltener an klinischen Beschwerden (wie z.B. abdominelle Schmerzen, B-Symptomatik) litten als in früheren Studien postuliert (Rate 14,3 % bei uns vs. bis zu 55,4 % gemäß publizierter Daten) [134, 145, 146]. Dieser Unterschied könnte unter anderem durch den früheren Einsatz bildgebender Verfahren in der heutigen Zeit erklärbar sein. Hierdurch dürften Tumoren zunehmend früher diagnostiziert werden, vermutlich einhergehend mit einer geringeren klinischen Beeinträchtigung zum Zeitpunkt der Diagnosestellung.

4.2.2.3 Hormondiagnostik bei Erstdiagnose

Glukokortikoid-Stoffwechsel

Den Diagnosekriterien zufolge lag bei unseren NFA das Serumcortisol im DST im Median bei 1,3 (0,5-1,8) µg/dl. In vergleichbaren Studien wurden hingegen Werte zwischen 1,13 und 1,2 µg/dl berichtet [80, 92, 98]. Die etwas höheren Serumcortisol-Werte bei uns könnten durch den Umstand bedingt sein, dass in unserem klinikinternen Labor Serumcortisolwerte im DST unterhalb von 1,0 µg/dl nicht weiter spezifiziert wurden. Bei

der Gruppe mit inapparentem Cortisol-Exzess betrug die medianen Serumcortisolwerte im DST bei MACS 2,7 (1,9-5,0) µg/dl und bei ACS 8,1 (5,1-25,5) µg/dl. Publierte Daten waren mit Werten zwischen 2,81 und 2,9 µg/dl bzw. 6,22 und 9,52 µg/dl sehr ähnlich [80, 92, 98].

Bei unseren Patienten mit manifestem Cushing-Syndrom betrug das Serumcortisol im DST 15,4 (5,0-20,3) µg/dl im Vergleich zu 10,58-19,48 µg/dl in der Literatur [69, 147].

Mineralokortikoid-Stoffwechsel

Unsere Patienten mit einem primären Hyperaldosteronismus zeigten im Median einen Aldosteron-Renin-Quotienten von 43,9 (18,0-131,2), der somit in etwa vergleichbar mit den Werten von 52,5 bis 76,3 in anderen Arbeiten war [141, 148].

Katecholamin-Stoffwechsel

Eine Besonderheit bei der Identifikation unserer Patienten mit Phäochromozytom (unabhängig von deren Dignität) war die Diagnosestellung anhand des histopathologischen Befundes und nicht der Hormondiagnostik. Dies lag daran, dass bei 15,8 % unserer Phäochromozytom-Patienten im Vorfeld der Nebennieren-Operation keine suffiziente laborchemische Evaluation des Katecholamin-Stoffwechsels erfolgte. Die Bedeutung einer leitliniengerechten endokrinologischen Abklärung muss jedoch hervorgehoben werden, denn insbesondere präoperativ unerkannte Phäochromozytome können im Rahmen einer Adrenalektomie eine lebensbedrohliche hypertensive Krise verursachen [107, 108].

Laborevaluation von Patienten mit einem adrenokortikalen Karzinom

Insgesamt wurde bei 72,7 % unserer ACC-Patienten mindestens ein Hormon-Exzess nachgewiesen, wobei Androgene (54,5 %) und Cortisol (50,0 %) am häufigsten auffällig wurden. Etwas weniger als die Hälfte unserer ACC-Patienten wiesen einen kombinierten Hormon-Exzess auf. Diese Angaben decken sich gut mit der Literatur [19, 40, 44, 45, 69]. Eine (fragliche) Abweichung bestand allerdings bezüglich der Prävalenz eines Aldosteron-Exzesses. Eigentlich ist dies bei einem ACC eher selten [45], in unserer Studie

wiesen jedoch 9,1 % der Patienten initial einen erhöhten Aldosteron-Renin-Quotienten auf. Da aber kein Bestätigungstest durchgeführt wurde, konnte durch uns keine sichere Aussage bezüglich eines Hyperaldosteronismus getroffen werden. Es ist somit von falsch positiven Befunden z.B. aufgrund einer die Labordiagnostik potentiell beeinträchtigenden antihypertensiven Medikation auszugehen (z.B. Einnahme von β -Blocker, Diuretikum und ACE-Hemmer in einem Fall bzw. eines zentralen Agonisten in einem anderen Fall) [30]. Die Metanephrine waren bei einzelnen ACC-Patienten erhöht (9,1 %), was allerdings am ehestens auf eine inadäquate Probengewinnung zurückzuführen sein dürfte [37, 38].

Unter Berücksichtigung der in *Abschnitt 4.2.* dargestellten Beobachtungen stellt unser Studienkollektiv hinsichtlich Demographie und diagnostischer Charakteristika offensichtlich eine repräsentative Kohorte von Patienten mit Nebennieren-Inzidentalom dar.

4.3 ENTWICKLUNG IM NACHSORGEVERLAUF

4.3.1 Dauer der Nachsorge

Mit einer medianen Nachsorgezeit von 7,8 (0,2-20,8) Jahren lag unser Beobachtungszeitraum im Vergleich zu anderen Serien (dort Angabe von Intervallen zwischen 4,2 und 7,5 Jahren) im oberen Bereich [69, 80, 82, 92, 98]. Dementsprechend kann davon ausgegangen werden, dass durch unsere Arbeit repräsentative Aussagen zum Krankheitsverlauf von Patienten mit Nebennieren-Inzidentalom möglich sind.

4.3.2 Klinische Entwicklungen im Verlauf der Nachsorge

4.3.2.1 Radiologische Entwicklung im Verlauf der Nachsorge

Zwischen Erstdiagnose und letzter Bildgebung konnte gruppenübergreifend eine signifikante Zunahme der Tumorgröße beobachtet werden (28 (10-210) mm vs. 30 (9-

210) mm). Bei 14,6 % dieser Patienten betrug der Größenprogress mindestens 5 mm bzw. 20 %. Prozentual am häufigsten war dieser Umstand in der Gruppe der malignen Nebennieren-Tumoren zu beobachten, wenngleich auch der Unterschied zu anderen Studiengruppen auch nicht signifikant war (15,5 % bei NFA vs. 11,8 % bei benignen hormonaktiven Tumoren vs. 26,1 % bei malignen Tumoren). So konnte die Aussage der ESE/ENSAT-Leitlinie untermauert werden, dass vor allem Malignome mit einer relevanten Größenzunahme einhergehen [1, 133, 149].

Des Weiteren entwickelten 3,7 % unserer Patienten mit Nebennieren-Inzidentalomen erst im Verlauf einen bilateralen Tumorbefund. Dies wurde in bisherigen Arbeiten zu Nebennieren-Inzidentalomen (außer zu NAPACA) nicht spezifiziert [20, 26, 134, 136, 150, 151]. Weitere Auswertungen zur Sinnhaftigkeit einer radiologischen Folgediagnostik scheinen auch mit Blick auf diesen Aspekt erstrebenswert.

4.3.2.2 Entwicklung der Dignität im Verlauf der Nachsorge

Ein kleiner Anteil (1,1 %) unserer Patienten zeigte im Beobachtungszeitraum einen Dignitätswechsel. Diese Rate lag jedoch über der einer Metaanalyse, die ein gepooltes Risiko von lediglich 0,2 % (95% CI 0,0-0,4) ermittelte [20], was durch den Umstand bedingt sein könnte, dass in der Metaanalyse keine Differenzierung zwischen benignen und malignen Phäochromozytomen erfolgte.

Die meisten Dignitätswechsel kamen in unserem Kollektiv bei Patienten mit einem Phäochromozytom vor. Bei der Hälfte der im Verlauf als maligne klassifizierten Phäochromozytome fanden sich erst nach einer medianen Beobachtungsdauer von 5,6 (1,9-7,6) Jahren Metastasen. In der Literatur betrug die Rate an metachronen Filiae sogar 65 % nach 5,5 Jahren im Median [42]. Der Unterschied ist mutmaßlich vor allem auf unsere geringe Fallzahl (n=6 vs. n=272, [42]) zurückzuführen. Regelmäßige postoperative Kontrollen inklusive einer suffizienten Labordiagnostik unter Einschluss der Metanephrine [37, 41] sind bei dieser Entität essenziell, auch um eine eventuelle Metastasierung frühzeitig erfassen zu können.

4.3.2.3 Klinische Entwicklung im Verlauf der Nachsorge

Im Untersuchungszeitraum entwickelte keiner unserer Patienten neue für eine adrenale Erkrankung typische Beschwerden, insbesondere keine Cushing-Stigmata. Dies entspricht den Beobachtungen einer Metaanalyse, die für eine derartige Entwicklung ein gepooltes Risiko von 0,3 % (95 % CI 0,1-0,7 %) ermittelte [20]. Auch andere Untersuchungen lieferten vergleichbare Daten [1, 76, 92, 152, 153]. Bei Patienten mit manifestem Cushing-Syndrom wurde außerdem eine Häufung an Mutationen im PRKACA-Gen beschrieben, die bei MACS und ACS offensichtlich nicht nachweisbar ist [154, 155]. Dementsprechend ist davon auszugehen, dass MACS, ACS und Cortisolproduzierende Nebennieren-Adenome mit floridem Cushing-Syndrom unabhängige Tumorentitäten darstellen.

4.3.2.4 Hormonelle Entwicklung im Verlauf der Nachsorge

Bei der letzten Nachsorge konnten bei 10,9 % unserer Patienten Veränderungen der Hormonaktivität beobachtet werden. Dies ist mehr als in der publizierten Literatur, wobei die dortigen Angaben auch stark divergieren. In einer Metaanalyse wurde ein gepooltes Risiko von 0,9 % ermittelt, einhergehend mit Prävalenzen zwischen 0 und 8 % in den untersuchten Einzelerien [20, 134, 136, 138, 151, 156]. Verschiedene Umstände könnten diese Diskrepanzen erklären. Zum einen wurden die Patienten in den obengenannten Studien anhand unterschiedlicher diagnostischer Kriterien selektioniert und manche Tumorgruppen (z.B. die MACS) zum Teil nicht explizit ausgewiesen. Zum anderen waren die Beobachtungszeiträume variabel (zwischen 1,0 und 7,1 Jahren), was auch eine andere hormonelle Dynamik bedingt haben dürfte.

Bei den NAPACA wurde vorrangig auf Veränderungen des Serumcortisols im DST geachtet. Trotz des Versuches, mehr Patienten über Hausärzte prospektiv einzubinden, ließen letztendlich nicht einmal die Hälfte (45,6 %) unserer NAPACA einen weiteren DST im Abstand von mindestens 12 Wochen durchführen. Im Vergleich zu anderen Studien, in denen die überwiegende Zahl der NAPACA nicht nur eingangs, sondern auch im Verlauf mittels dieses dynamischen Testverfahrens untersucht wurde [80, 92], stellt dies

eine offensichtliche Limitierung unserer Auswertung dar. Immerhin kam es im Beobachtungsverlauf bei fast einem Drittel (31,7 %) unserer NAPACA-Patienten zu Veränderungen der DST-Kategorie. So zeigten 17,5 % der Patienten einen verschlechterten und 14,2 % der Patienten einen verbesserten Cortisolstoffwechsel. Dabei kam es bei keinem Patienten mit ACS, dafür aber bei 17,4 % mit MACS zu einer spontanen Auflösung des Hypercortisolismus (im Sinne eines NFA). In der Literatur wird dieses Thema kontrovers diskutiert. Während manche Autoren im Verlauf eine Verbesserung des Cortisolstoffwechsels beobachten [21, 157], berichten andere von gegenläufigen Beobachtungen [76, 80, 92, 147]. Mögliche Gründe für solche Diskrepanzen könnten mit der Labordiagnostik interagierende Medikamente, eine falsche Durchführung des DST oder eine beeinträchtigte hepatische Metabolisierung sein [80].

Im Verlauf entwickelten 28,3 % der initial als NFA klassifizierten Patienten eine MACS oder ACS. Die Konversionsraten variierten zwischen 3,4 % und 31,4 % in den limitierten Vorstudien, die die gleichen Referenzbereiche für das Serumcortisol im DST angewendeten [80, 92, 158]. Demnach fordern mehrere Autoren, anders als es in der ESE/ENSAT-Leitlinie empfohlen wird [1], dass auch NFA-Patienten im Verlauf der Nachbeobachtung DST-Kontrollen erhalten sollten, um hierdurch einen potentiell neu auftretenden Hypercortisolismus frühzeitig detektieren zu können.

Einer unserer eingangs an einem NFA leidenden Patienten (d.h. 0,3 % der gesamten Studienkohorte) entwickelte im Verlauf einen Aldosteron-Exzess. In der Literatur wurde eine derartige Veränderungsrate mit 0-2 % angegeben [1, 20, 76, 133], was sich somit gut mit unserer Beobachtung deckt. Darüber hinaus entwickelte kein weiterer der eingangs diesbezüglich unauffälligen Patienten im Verlauf einen relevanten Hormonexzess. Auch das stimmt gut mit der Literatur überein, in welcher z.B. das Risiko für die Ausbildung eines Phäochromozytoms mit ebenfalls 0-2 % angegeben wird [1, 20, 76, 133].

Zusammenfassend scheinen somit Veränderungen der Hormonaktivität bei Nebennieren-Inzidentalomen nur selten vorzukommen. Eine Ausnahme stellen lediglich NAPACA dar, bei denen der DST als definierendes diagnostisches Kriterium folglich nicht als punktuelle, sondern eher als kontinuierliche und evolvierende Variable betrachtet werden könnte [1].

4.3.3 Operative Maßnahmen im Verlauf der Nachsorge

Während ungefähr zwei Drittel unserer Patienten konservativ behandelt wurden, erhielten die übrigen eine Adrenalektomie (38,9 %). In der Literatur liegt der Anteil der an einem Nebennieren-Inzidentalom operierten Patienten zwischen 6,4 % und 37,8 % [69, 134, 159, 160]. Diese große Spannweite kommt wahrscheinlich dadurch zustande, dass bis 2016 [1] bzw. 2019 [52] keine allgemein anerkannte Operationsindikation existierte. Der hohe Anteil an operierten Patienten innerhalb des Würzburger Kollektivs mit einem Nebennieren-Inzidentalom lässt sich vermutlich dadurch erklären, dass das hiesige Klinikum ein Referenzzentrum für Nebennieren-Tumoren darstellt, wodurch sehr wahrscheinlich auch vermehrt unklare, komplexe und tendenziell auch eher operationsbedürftige Fälle vorgestellt werden dürften.

Die Adrenalektomie war die einzige Therapieform, die in dieser Studie erhoben wurde. Medikamentöse, nuklearmedizinische oder andere spezifische Verfahren wurden nicht dokumentiert. In zwei anderen Outcome-Arbeiten wurde bereits ähnlich vorgegangen [69, 82]. Dies stellte aber insbesondere für die prognostischen Untersuchungen eine Limitation dar. Andererseits sind die potenziellen nicht-invasiven Therapieoptionen (z.B. medikamentöse Therapie eines klinisch unterschwelligeren Hormonexzesses) nicht standardisiert und können somit intraindividuell z.T. sehr verschieden ausfallen. Dementsprechend wäre eine tiefgreifende Analyse nicht-invasiver Therapiemaßnahmen durch uns vor allem aufgrund der geringen Fallzahlen nicht aussagekräftig gewesen.

4.3.4 Potenzielle prognostische Einflüsse auf die Mortalität

4.3.4.1 Prävalenz kardiovaskulärer Risikofaktoren bei Erstdiagnose

Der Großteil unserer Patienten (81,8 %) wies bei Erstdiagnose mindestens einen kardiovaskulären Risikofaktor auf. Am häufigsten lag eine arterielle Hypertonie vor (73,2 %), gefolgt von Dyslipidämie (43,9 %), Adipositas (33,5 %) und Diabetes mellitus (21,5 %). In einer italienischen Arbeit wies das untersuchte Kollektiv eine niedrigere Prävalenz dieser Komorbiditäten auf: so litten hier 41 % der Patienten an arterieller Hypertonie, 28 % an Adipositas und 10 % an Diabetes mellitus, während bezüglich einer Dyslipidämie keine Aussagen getätigt wurden [134]. Eine potentielle Erklärung für diese Divergenz ist, dass unsere Diagnosen zumindest teilweise auf mündlichen Patientenangaben oder der Auswertung von Medikamentenplänen basierten, wodurch das Vorkommen der untersuchten Komorbiditäten ggf. überschätzt wurde.

4.3.4.2 Prävalenz kardiovaskulärer Ereignisse im Vorfeld der Erstdiagnose

Kardiovaskuläre Ereignisse (d.h. ein akutes Koronarsyndrom, eine Interventionspflichtige koronare Herzkrankheit, ein Schlaganfall, eine tiefe Beinvenenthrombose und/oder eine Lungenembolie) waren zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des Nebennieren-Inzidentaloms bereits bei 17,4 % unserer Patienten beobachtet worden. In der Literatur zeigten sich vergleichbare Häufigkeiten von 15,6 % bis 33,3 % [133, 138, 156]. Ein florider adrenaler Hormonexzess bedingt dabei regelhaft eine Beeinträchtigung des kardiovaskulären Systems (u.a. durch eine zunehmende Gefäßsteifigkeit und eine erhöhte Rate an Bluthochdruck und anderen kardiovaskulären Risikofaktoren) [5, 7, 11, 80, 83-87]. Derartige Veränderungen sind auch bei Patienten mit MACS und ACS anzunehmen. In mehreren Studien wurden bereits eine erhöhte Prävalenz z.B. von arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus und Dyslipidämie [76] sowie ein vermehrtes Auftreten neuer kardiovaskulärer Ereignisse im Nachbeobachtungsverlauf gegenüber Patienten mit NFA beschrieben [76, 78, 92]. Folglich scheinen bei Patienten mit MACS oder ACS regelmäßige Kontrollen hinsichtlich kardiovaskulärer Risiken sinnvoll [1].

4.3.4.3 Extra-adrenale Malignität

Zwischen Erstdiagnose und letzter Nachbeobachtung entwickelten 11,8 % unserer Patienten eine extra-adrenale Malignität. Bisherige Studien lieferten zu diesem Thema regelhaft keine Informationen, allenfalls wurde die Rate der durch eine extra-adrenale Malignität bedingten Todesfälle dokumentiert. Diese wurde in mehreren Studien niedriger als bei uns angegeben und betrug konkret 8,0 % bis 9,5 % [133, 138, 156]. Die höhere Prävalenz bei uns lag vermutlich sowohl am längeren Beobachtungszeitraum als auch am größeren Anteil an inzidentell entdeckten Nebennieren-Metastasen, deren Primarius definitionsgemäß erst im Verlauf entdeckt wurde. Wurden letztere aus den Auswertungen herausgenommen, betrug die Prävalenz an im Beobachtungsverlauf neu aufgetretenen extra-adrenalen Malignitäten nur noch 8,7 % und war somit mit den Literaturangaben vergleichbar.

4.3.5 Mortalität

4.3.5.1 Evaluation der Mortalitätskohorte

Verstorbene Patienten im Verlauf der Nachsorge

Während der Laufzeit der Studie verstarben 17,4 % der Patienten unserer Mortalitätskohorte. Dies stimmte in etwa mit den Angaben aus der bisherigen Literatur überein, in der Mortalitätsraten zwischen 14,3 % und 35,1 % berichtet werden [69, 138, 156]. Diese große Spannweite kann am ehesten auf unterschiedlich lange Beobachtungszeiträume (zwischen 11,7 und 21 Jahren [69, 138, 156]), variierende Fallzahlen (zwischen 27 und 637 Patienten [69, 138, 156]) und andere Einschlusskriterien zurückgeführt werden. In einzelnen Arbeiten - inklusive der unseren - wurden Patienten mit Adrenalectomie in die Outcome-Untersuchungen eingeschlossen [69], in anderen dagegen nicht [138, 156]. Letztendlich ist es dadurch schwierig zu sagen, wie hoch die Mortalität bei Patienten mit Nebennieren-Inzidentalomen gruppenübergreifend ist. Die Sinnhaftigkeit einer derartigen Evaluation scheint jedoch begrenzt, da Nebennieren-Inzidentalome keine einheitliche Diagnose darstellen,

sondern als Sammelbegriff verschiedene adrenale Tumorentitäten umfassen. Folglich erscheint die Ermittlung einer Entitäten-spezifischen Prognose relevanter als die der unselektionierten Gesamtkohorte an Nebennieren-Inzidentalomen.

Mortalität in Abhängigkeit von Dignität und Hormonstatus

Die Nebennieren-Inzidentalome wurden u.a. auch nach Dignität und Hormonaktivität stratifiziert. Zu den von uns als benigne klassifizierten hormonaktiven Tumoren gehörten Patienten mit MACS, ACS, Cortisol-produzierendem Nebennieren-Adenom mit einhergehendem floridem Cushing-Syndrom, Aldosteron-produzierendem Adenom und benignem Phäochromozytom; zu den malignen Tumoren Patienten zählten wir hingegen maligne Phäochromozytome, ACC und Nebennieren-Metastasen. Ein Nachteil dieser Unterteilung war sicherlich, dass diese Subgruppen pathophysiologisch, klinisch und prognostisch durchaus sehr heterogene Tumorentitäten beinhalteten. Auch könnte der Einschluss größtenteils inapparenter MACS und ACS in die Gruppe der hormonaktiven benignen Tumoren kritisch diskutiert werden. Mehrere Studien haben jedoch ihre Assoziation mit kardiovaskulären Risikofaktoren beschrieben [1, 76, 78-80, 92], so dass sie unseres Erachtens nicht unmittelbar mit NFA gleichgestellt werden können. Bedingt durch unsere geringen Stichprobengrößen erlaubte die Bildung von diesen drei Subgruppen unserer Einschätzung nach überhaupt erst, den Einfluss von Dignität und Hormonstatus auf das Gesamtüberleben annähernd plausibel beurteilen zu können. Unseres Wissens wurden ähnliche Untersuchungen bis dato in der Literatur noch nicht durchgeführt.

Während der Laufzeit der Studie verstarben aus unserem Patientenkollektiv 7,3 % der NFA, 18,7 % der benignen hormonaktiven Tumoren und 42,5 % der malignen Tumoren. Dabei unterschied sich das Gesamtüberleben dieser Subgruppen hoch-signifikant voneinander ($p < 0,001$). Auch in der nachfolgenden Cox-Regressionsanalyse wiesen benigne hormonaktive (HR 2,19, 95 % CI 1,04-4,60) und maligne Tumoren (HR 11,39, 95 % CI 4,58-28,37) erheblich höhere Mortalitätsraten auf als NFA ($p < 0,001$). Relevante Risikofaktoren für ein frühzeitiges Versterben stellten das Patientenalter bei Erstdiagnose sowie das Vorliegen eines Diabetes bzw. mindestens eines

kardiovaskulären Ereignisses bei Erstdiagnose dar. Diese Ergebnisse sind zwar grundsätzlich nicht überraschend, zeigen aber dennoch die konkrete prognostische Bedeutung von Dignität und Hormonaktivität eines Nebennieren-Inzidentaloms als unabhängige Risikofaktoren auf.

4.3.5.2 Evaluation der NAPACA-Gruppe

Verstorbene Patienten im Verlauf der Nachsorge

Während der Laufzeit der Studie verstarben 13,7 % der NAPACA-Patienten, d.h. etwas mehr als in einer Metaanalyse (hier Angabe einer Rate von 11,2 % (95 % CI 9,5-13,0 %))[76]. Dies kann vermutlich am ehesten auf unseren längeren Beobachtungszeitraum zurückgeführt werden. Unter Berücksichtigung von Daten aus 2018 sterben Patienten mit NAPACA außerdem früher als Personen aus der Allgemeinbevölkerung (Frauen: 76,7 Jahre vs. 81,9 Jahre; Männer: 69,3 Jahre vs. 78,9 Jahre) [161]). Insofern kann davon ausgegangen werden, dass auch die NAPACA einen eigenständigen (relevanten) Krankheitswert aufweisen.

Stratifikation anhand des individuell ersten DST

Um den Einfluss des Cortisolstatus auf das Gesamtüberleben der NAPACA beurteilen zu können, erfolgte anhand ihres ersten validen DST eine weitere Stratifizierung. So verstarben während des Studienverlaufs Patienten mit einem NFA in 7,3 %, mit einem MACS in 15,5 % und mit einem ACS in 28,6 %. Dabei unterschieden sich die jeweiligen Mortalitätsraten zwar in der Kaplan-Meier-Analyse signifikant ($p < 0,01$), jedoch nicht in der Cox-Regressionsanalyse (n.s.). Das lag vermutlich an unserer geringen Stichprobengröße und der niedrigen Anzahl an Ereignissen. In einer schwedischen Outcome-Arbeit wurde aus demselben Grund das DST-Ergebnis nicht als Kategorie betrachtet (in NFA, MACS und ACS), sondern als kontinuierliche Variable [80]. Als wir gleichermaßen vorgehen, wurde ersichtlich, dass die Mortalität signifikant mit der Höhe des Serumcortisols nach DST anstieg ($p < 0,05$). Dies stimmte mit der Schlussfolgerung der Outcome-Studien aus Italien [92], Großbritannien [98] und Schweden [80, 82] überein, nicht allerdings mit einer kürzlich veröffentlichten Metaanalyse [76]. Letztere

wies jedoch einige relevante Limitationen auf. So wurden zum einen MACS und ACS in den betrachteten Studien nicht einheitlich definiert, zum anderen wurden sie zusammengruppiert und somit nur zwei anstelle von drei NAPACA-Entitäten in den Mortalitätsanalysen voneinander abgegrenzt.

Gemäß unserer Analyse waren die relevantesten Risikofaktoren für ein frühes Versterben ein hohes Lebensalter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose, das Vorhandensein mindestens eines kardiovaskulären Ereignisses im Vorfeld der Erstdiagnose und das neue Auftreten eines extra-adrenalen Karzinoms. In unseren Univariatanalysen waren auch noch die Komorbiditäten arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus und Dyslipidämie auffällig gewesen. Unsere Ereignisanzahl war jedoch limitiert, wodurch die Gefahr von instabilen Modellen und Koeffizienten aufgrund einer Inkorporation von zu vielen Variablen erhöht war [162]. Aus diesem Grund wurden die Komorbiditäten letztendlich nicht in die Multivariatanalyse eingeschlossen. Ähnliche Probleme waren bereits anderen Autoren widerfahren. In deren Untersuchungen konnte abschließend kein Effekt der o.g. Komorbiditäten auf die Mortalität beobachtet werden, dagegen spielte auch hier das Patientenalter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eine relevante Rolle [80, 82, 92, 98].

Hormonelle Entwicklung im Verlauf der Nachsorge

Nicht nur anhand ihres ersten, sondern auch anhand ihres letzten validen DST-Ergebnisses wurde ein Teil der Patienten mit NAPACA weiter stratifiziert. Aus dieser Kohorte verstarben letztlich 10,5 % Patienten mit NFA, 15,6 % mit stabilem MACS, 16,7 % mit stabilem ACS, 11,8 % mit „verbessertem Hormonstatus“ und 0 % mit „verschlechtertem Hormonstatus“. Die aufgeführten Gruppen wiesen keine signifikanten Unterschiede in den Mortalitätsanalysen auf. Nichtsdestotrotz war eine Tendenz anhand der Kurven sichtbar: bei den stabil gebliebenen Gruppen stieg die Todesrate vermeintlich mit der Höhe des Cortisolspiegels im DST, wie es zuvor u.a. bereits in einer italienischen Arbeit postuliert wurde [90]. Anders als in dieser Arbeit kam es bei uns aber bei einer Verschlechterung des Cortisolstatus nicht zu einer Verschlechterung der Prognose. Da unsere Ergebnisse aufgrund der begrenzten

Stichprobengröße und Ereignisanzahl jedoch nur eingeschränkte Aussagekraft haben, können wir die Annahmen der italienischen Arbeit weder stützen noch widerlegen. Die Frage, welche prognostische Bedeutung der DST im Verlauf hat, bleibt somit ungelöst.

4.3.5.3 Todesursachen innerhalb der NAPACA-Gruppe

Die führenden Todesursachen in unserer NAPACA-Kohorte waren extra-adrenale Malignome (27,8 %), gefolgt von kardiovaskulären Ereignissen (22,2%) und Infektionen (13,9 %). Hierzu finden sich kontroverse Angaben in der Literatur. Unsere Daten stimmen am ehesten mit einer schwedischen Outcome-Arbeit überein [80]. In dieser starben Patienten mit NAPACA ebenfalls gehäuft an einem extra-adrenalen Tumorleiden, wobei hier ebenfalls keine Krebsart dominierte. Im Gegensatz zu unserer Auswertung stieg dort allerdings die Rate an tödlichen Tumorleiden mit der Höhe des Cortisol-Exzesses. Ein derartiger Zusammenhang erscheint grundsätzlich nachvollziehbar. So wurden bereits in diversen klinischen Studien pathologisch erhöhte Cortisolspiegel z.B. bei Mamma-, Ovarial oder Zervixkarzinomen nachgewiesen [80, 163]. In Tiermodellen waren diese mit einem vermehrten Tumorwachstum [164, 165] und einer Apoptose-Inhibition [166] assoziiert. Bisher wurde noch keine kausale Verbindung zwischen einer exogenen Glukokortikoidzufuhr und dem gehäuften Auftreten von Malignomen nachgewiesen. Allerdings ist zu vermuten, dass auch ein noch nicht diagnostiziertes Karzinom bereits eine Beeinträchtigung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse bedingen und hierdurch u.a. auch ein falsch-hohes DST-Ergebnis hervorrufen kann [80].

Kardiovaskuläre Ereignisse gehörten auch in anderen Outcome-Studien zu den führenden Todesursachen [82, 92, 98]. Hier spielte wie bei uns das Ausmaß der (überschießenden) Cortisol-Sekretion eine wichtige Rolle. Ein manifester Glukokortikoid-Exzess im Sinne eines Cushing-Syndroms geht bekannterweise mit einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität einher [94], zudem weisen Patienten mit hohen Cortisolspiegeln im Serum [167] oder Sammelurin [168] auch ohne adrenale oder hypophysäre Erkrankung eine gesteigerte kardiovaskuläre Mortalität auf. Die genauen Effekte einer chronischen Cortisol-Überexposition auf das kardiovaskuläre System sind

bisher allerdings noch unzureichend geklärt. Vermutet wird unter anderem, dass Gefäßveränderungen eine wichtige Rolle spielen [11, 169, 170].

Auch Infektionen wurden als häufige Todesursachen ermittelt [98]. Dies gilt bekanntermaßen auch für das floride Cushing-Syndrom [94]. Ursächlich dürfte ein durch den Cortisol-Überschuss relevant beeinträchtigtes Immunsystem sein [6, 171].

In unserer Arbeit blieben ein Drittel der Todesumstände ungeklärt (33,3 %). Auch durch Telefonate mit Angehörigen und Hausärzten war keine Reduktion der unbefriedigend hohen Rate an unklaren Befunden möglich. Genauere Daten sind Outcome-Studien zu entnehmen, deren Ergebnisse z.B. auf Autopsien, Todesbescheinigungen oder nationalen Bevölkerungsregistern fußen [69, 80, 82, 98, 138]. Derartige Möglichkeiten hatten wir leider nicht.

4.3.5.4 Einfluss der Adrenalektomie auf die Mortalität der NAPACA-Gruppe

Ein Ziel dieser Arbeit war es auch, den Effekt einer Adrenalektomie auf das Überleben von Patienten mit NAPACA einzuschätzen. Im Beobachtungszeitraum verstarben 13,1 % der operierten und 13,9 % der konservativ-behandelten Patienten. Das Überleben zwischen den 2 Gruppen unterschied sich nicht signifikant. Auch in der Multivariatanalyse stellten zwar Lebensalter bei Erstdiagnose und männliches Geschlecht prognostisch relevante Risikofaktoren dar, auf die Therapieform traf dies dagegen nicht zu. Ähnliche Analysen wurden unseres Wissens bisher noch nicht durchgeführt. Unsere Stichproben waren hier allerdings klein und die Aussagekraft dadurch limitiert. Des Weiteren wurden durch uns bei operierten Patienten keine postoperativen Nachsorgeuntersuchungen erhoben, wodurch mögliche Rezidive nicht erfasst wurden. Jedoch schien die Operation keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben unserer NAPACA-Patienten auszuüben. Diese Gruppe stirbt offenkundig eher mit ihrem Hypercortisolismus als aufgrund ihres Hypercortisolismus [98].

Vernachlässigt werden darf jedoch nicht, dass eine Operation einen positiven Effekt auf das Auftreten von Komorbiditäten und kardiovaskulären Ereignissen hat. Dies wurde bereits in mehreren Studien demonstriert [172-175].

4.4 SCHLUSSFOLGERUNGEN UND AUSBLICK

4.4.1 Limitationen und Stärken der Studie

Der vornehmlich retrospektive Ansatz dieser Studie stellt ihre größte Limitation dar. Trotz des Versuchs, Informationen durch prospektive Verfahren hinzuzugewinnen, waren die Daten teilweise lückenhaft und fehlerbehaftet. Der Verlauf war oftmals nur eingeschränkt beurteilbar, da die Patienten nicht regelmäßig zur Nachsorge einbestellt worden waren. Weiterhin wurden strenge Selektionsprozesse angewendet, wodurch die Stichprobengröße je nach Tumorentität erheblich reduziert war. Daraufhin bildeten wir Subgruppen (benigne hormonaktive Tumoren und maligne Tumoren), deren klinische Relevanz aufgrund ihrer Heterogenität angezweifelt werden könnte. Schließlich war durch Vorgaben zum Datenschutz und das Fehlen eines nationalen Todesregisters die Datenqualität vor allem mit Blick auf die Mortalitätsanalysen limitiert.

Auf der anderen Seite konnte in dieser Studie einer der bisher längsten Beobachtungszeiträume bei Nebennieren-Inzidentalomen evaluiert werden (20 Jahre gegenüber 8,5 bis 15 Jahren in vergleichbaren Studien [69, 80, 82, 92, 98]). Zwar wurden auch unsere Patienten weder regelmäßig einbestellt noch von den stets gleichen Ärzten untersucht, dies entspricht jedoch ganz offensichtlich dem normalen klinischen Alltag. Durch die angewendeten Ein- und Ausschlusskriterien konnte unserer Einschätzung nach eine aussagekräftige Studienkohorte identifiziert und analysiert werden, die auch im Vergleich zur Literatur suffiziente Aussagen hinsichtlich Demographie, diagnostischer Charakteristika und Tumorentitäten bei Nebennieren-Inzidentalomen ermöglichte. Letztendlich waren so zum ersten Mal u.a. eine repräsentative Kohortenanalyse deutscher Patienten mit einem Nebennieren-Inzidentalom sowie eine gezielte Gegenüberstellung von NAPACA-Patienten und anderen adrenalen Tumorentitäten möglich.

4.4.2 Ausblick

Die zentralen Ziele dieser Studie waren es, die Charakteristika, den Verlauf und die Prognose von Patienten mit Nebennieren-Inzidentalom zu untersuchen. So konnte herausgefunden werden, dass es sich bei diesen Raumforderungen am häufigsten um NAPACA handelt, wobei floride hormonaktive und maligne Befunde nicht selten sind. Im Verlauf kommt es selten zu manifesten Veränderungen des Hormonstatus (NAPACA ausgenommen) und nur in Einzelfällen bildet sich ein maligner Befund aus. Das Gesamtüberleben von Patienten mit Nebennieren-Inzidentalom wird von ihrer Hormonaktivität und Dignität signifikant beeinflusst. Die Prognose der NAPACA-Patienten hängt mutmaßlich vor allem vom Ausmaß und Verlauf des Cortisol-Exzesses ab. Aus therapeutischer Sicht scheint eine Adrenalektomie keinen Überlebensvorteil zu bieten. Woran die Patienten mit NAPACA vorrangig versterben, bleibt letztendlich umstritten.

Die meisten unserer Fragestellungen konnten beantwortet werden, einzelne blieben allerdings offen. Insbesondere die Kontroversen, die um den Outcome der NAPACA-Gruppe herrschten, konnten nicht sicher gelöst werden. Folglich sind neue Ansätze nötig:

- Eine langfristig angelegte prospektive Studie mit regelmäßigen Einbestellungen, um die tatsächliche Inzidenz von radiologischen, klinischen und hormonellen Veränderungen im Verlauf von Nebennieren-Inzidentalomen ermitteln zu können;
- Eine multizentrische internationale Studie mit mehrjährigem Beobachtungszeitraum, um Aussagen zu den Mortalitätsraten und Todesursachen der Patienten mit NAPACA treffen zu können;
- Eine prospektive interventionelle randomisierte Studie zur Beurteilung des Einflusses einer konservativen vs. einer operativen Therapie auf das Überleben von Patienten mit NAPACA.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Nebennieren-Inzidentalome werden durch den zunehmenden Einsatz von bildgebenden Methoden immer häufiger zufällig entdeckt. Hierbei liegen vorrangig klinisch unauffällige Nicht-Aldosteron-produzierende adrenokortikale Adenome (NAPACA) vor, wobei Nicht-funktionelle Adenome (NFA) von Tumoren mit (möglicher) autonomen Cortisol-Sekretion (MACS und ACS) zu differenzieren sind.

Der Verlauf und die Prognose dieser Patienten werden teilweise noch kontrovers diskutiert. Die wesentlichen Fragestellungen dieser Arbeit lauteten, welche Dynamik Nebennieren-Inzidentalome (und hierbei insbesondere die NAPACA) hinsichtlich Hormonsekretion und Malignitätspotential aufweisen und welchen Einfluss sie auf das Gesamtüberleben der Betroffenen ausüben.

In dieser Studie wurde hierfür das Patientenkollektiv des Universitätsklinikums Würzburg zwischen 1998 und 2017 retrospektiv untersucht. Die Zuordnung zu Entitäten und die Interpretation der Daten erfolgte dabei anhand der Empfehlungen der aktuellen Europäischen Leitlinie zum Management von Nebennieren-Inzidentalomen.

Für diese Arbeit wurden 357 Patienten mit einem Nebennieren-Inzidentalom identifiziert, von denen 263 (73,7 %) der NAPACA-Gruppe zuzuordnen waren. Im Verlauf kam es bei 39 (10,9 %) der Patienten zu relevanten Veränderungen der endokrinen Aktivität und bei 4 (1,1 %) auch der Dignität, wodurch die Zuordnung zu einer anderen Tumorentität notwendig wurde. In den Mortalitätsanalysen stellten Hormonaktivität und Malignität relevante prognostische Einflüsse bei Patienten mit Nebennieren-Inzidentalom dar. Speziell Patienten mit MACS und ACS wiesen eine höhere Gesamtmortalität auf als solche mit NFA, wobei das Serumcortisol im Dexamethason-Suppressionstest für die multivariaten Cox-Regressionsanalysen als kontinuierliche und nicht kategoriale Variable betrachtet wurde. NAPACA-Patienten starben vorrangig an malignen, kardiovaskulären und infektiösen Ursachen.

Zusammenfassend weisen Patienten mit Nebennieren-Inzidentalom im Allgemeinen und mit NAPACA im Speziellen im Verlauf eine geringe endokrinologische und maligne Dynamik auf. Ihr Gesamtüberleben wird maßgeblich von Hormonaktivität und Dignität bzw. von der Höhe des Serumcortisols im Dexamethason-Hemmtest beeinflusst.

6 LITERATURVERZEICHNIS

1. Fassnacht, M., et al., *Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors*. Eur J Endocrinol, 2016. **175**(2): p. G1-G34.
2. Schünke, M.S., E.; Schumacher, U.; Voll, M.; Wesker, K., *Prometheus: LernAtlas der Anatomie; Innere Organe*. Vol. 3. Auflage. 2012, Stuttgart; New York: Georg Thieme Verlag. p. 283.
3. Schünke, M., et al., *Prometheus: LernAtlas der Anatomie; Innere Organe*. Vol. 3. Auflage. 2012, Stuttgart; New York: Georg Thieme Verlag. 290-291.
4. Drenckhahn, D. and J. Wascke, *Taschenbuch Anatomie*. Vol. 1. Auflage. 2008, München; Jena: Elsevier GmbH Verlag. 368-370.
5. Lüllmann-Rauch, R. and F. Paulsen, *Taschenlehrbuch Histologie; 703 Abbildungen, 10 Tabellen*. Vol. 4. Auflage. 2012, Stuttgart; New-York: Georg Thieme Verlag. 448-453.
6. Silbernagel, S. and A. Despopoulos, *Taschenatlas Physiologie; 201 Farbtafeln von Rüdiger Gay und Astrid Rothenburger*. Vol. 8. Auflage. 2012, Stuttgart; New-York: Thieme Verlag. 286-287; 310-313.
7. Gekle, M., et al., *Taschenlehrbuch Physiologie*. Vol. 2. Auflage. 2015, Stuttgart; New-York: Georg Thieme Verlag. 506-512.
8. Silbernagel, S. and A. Despopoulos, *Taschenatlas Physiologie; 201 Farbtafeln von Rüdiger Gay und Astrid Rothenburger*. Vol. 8. Auflage. 2012, Stuttgart; New-York: Georg Thieme verlag. 194-197.
9. Gekle, M., et al., *Taschenlehrbuch Physiologie*. 2015, Georg Thieme Verlag: Stuttgart; New-York. p. 528-529.
10. Horn, F., *Biochemie des Menschen, Das Lehrbuch für das Medizinstudium*. 2012, Georg Thieme Verlag: Stuttgart; New-York. p. 364-365.
11. Whitworth, J.A., *Studies on the mechanisms of glucocorticoid hypertension in humans*. Blood Press, 1994. **3**(1-2): p. 24-32.
12. Gekle, M., et al., *Taschenlehrbuch Physiologie*. Vol. 2. Auflage. 2015, Stuttgart; New-York: Georg Thieme Verlag. 540-541.
13. Silbernagel, S.D., A., *Taschenatlas Physiologie; 201 Farbtafeln von Rüdiger Gay und Astrid Rothenburger*. 2012, Stuttgart; New-York: Georg Thieme Verlag. p. 324-325.
14. Sidiropoulou, E., L. Ghizzoni, and G. Mastorakos, *Adrenal Androgens*, in *Endotext*, L.J. De Groot, et al., Editors. 2000: South Dartmouth (MA).
15. Silbernagel, S. and A. Despopoulos, *Taschenatlas Physiologie; 201 Farbtafeln von Rüdiger Gay und Astrid Rothenburger*. Vol. 8. Auflage. 2012, Stuttgart; New-York: Georg Thieme Verlag. 88-91.
16. Gekle, M.W., E.; Gründer, S.; Petersen, M.; Schwab, A.; Markwardt, F.; Klöcker, N.; Pape, H.-C.; Baumann, R.; Marti, H., *Taschenlehrbuch Physiologie*. Vol. 2. Auflage. 2015, Stuttgart; New-York: Georg Thieme Verlag. p. 193.

17. Kirchner, T.M.-H., H. K.; Roessner, A., *Kurzlehrbuch Pathologie; Mit 364 Abbildungen und 90 Tabellen*. Vol. 12. Auflage. 2014, München: Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag.
18. Di Dalmazi, G., et al., *Subclinical hypercortisolism: a state, a syndrome, or a disease?* Eur J Endocrinol, 2015. **173**(4): p. M61-71.
19. Terzolo, M., A. Pia, and G. Reimondo, *Subclinical Cushing's syndrome: definition and management*. Clin Endocrinol (Oxf), 2012. **76**(1): p. 12-8.
20. Cawood, T.J., et al., *Recommended evaluation of adrenal incidentalomas is costly, has high false-positive rates and confers a risk of fatal cancer that is similar to the risk of the adrenal lesion becoming malignant; time for a rethink?* Eur J Endocrinol, 2009. **161**(4): p. 513-27.
21. Terzolo, M., et al., *Subclinical Cushing's syndrome in adrenal incidentalomas*. Endocrinol Metab Clin North Am, 2005. **34**(2): p. 423-39, x.
22. Young, W.F., Jr., *Clinical practice. The incidentally discovered adrenal mass*. N Engl J Med, 2007. **356**(6): p. 601-10.
23. Nieman, L.K., et al., *The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline*. J Clin Endocrinol Metab, 2008. **93**(5): p. 1526-40.
24. Lindholm, J., et al., *Incidence and late prognosis of cushing's syndrome: a population-based study*. J Clin Endocrinol Metab, 2001. **86**(1): p. 117-23.
25. Etxabe, J. and J.A. Vazquez, *Morbidity and mortality in Cushing's disease: an epidemiological approach*. Clin Endocrinol (Oxf), 1994. **40**(4): p. 479-84.
26. Mansmann, G., et al., *The clinically inapparent adrenal mass: update in diagnosis and management*. Endocr Rev, 2004. **25**(2): p. 309-40.
27. Chatzellis, E. and G. Kaltsas, *Adrenal Incidentalomas*, in *Endotext*, K.R. Feingold, et al., Editors. 2000: South Dartmouth (MA).
28. Boscaro, M., et al., *Diagnosis and management of primary aldosteronism*. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 2008. **15**(4): p. 332-8.
29. Schirpenbach, C. and M. Reincke, *Screening for primary aldosteronism*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2006. **20**(3): p. 369-84.
30. Funder, J.W., et al., *The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline*. J Clin Endocrinol Metab, 2016. **101**(5): p. 1889-916.
31. Funder, J., *Primary aldosteronism: Treatment of the disease, and new therapeutic approaches*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2020. **34**(2): p. 101368.
32. Gruber, S. and F. Beuschlein, *Hypokalemia and the Prevalence of Primary Aldosteronism*. Horm Metab Res, 2020. **52**(6): p. 347-356.
33. Williams, T.A. and M. Reincke, *MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Diagnosis and management of primary aldosteronism: the Endocrine Society guideline 2016 revisited*. Eur J Endocrinol, 2018. **179**(1): p. R19-R29.
34. Fassnacht, M., M. Kroiss, and B. Allolio, *Update in adrenocortical carcinoma*. J Clin Endocrinol Metab, 2013. **98**(12): p. 4551-64.
35. Libe, R., A. Fratticci, and J. Bertherat, *Adrenocortical cancer: pathophysiology and clinical management*. Endocr Relat Cancer, 2007. **14**(1): p. 13-28.
36. Lizneva, D., et al., *Androgen excess: Investigations and management*. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2016. **37**: p. 98-118.

37. Lenders, J.W., et al., *Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline*. J Clin Endocrinol Metab, 2014. **99**(6): p. 1915-42.
38. Lenders, J.W.M., et al., *Genetics, diagnosis, management and future directions of research of phaeochromocytoma and paraganglioma: a position statement and consensus of the Working Group on Endocrine Hypertension of the European Society of Hypertension*. J Hypertens, 2020. **38**(8): p. 1443-1456.
39. Neumann, H.P.H., W.F. Young, Jr., and C. Eng, *Pheochromocytoma and Paraganglioma*. N Engl J Med, 2019. **381**(6): p. 552-565.
40. Berruti, A., et al., *Adrenal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Ann Oncol, 2012. **23 Suppl 7**: p. vii131-8.
41. Plouin, P.F., et al., *European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline for long-term follow-up of patients operated on for a phaeochromocytoma or a paraganglioma*. Eur J Endocrinol, 2016. **174**(5): p. G1-G10.
42. Hamidi, O., et al., *Malignant Pheochromocytoma and Paraganglioma: 272 Patients Over 55 Years*. J Clin Endocrinol Metab, 2017. **102**(9): p. 3296-3305.
43. Tischler, A.S., R. de Krijger, and A.J. Gill, *WHO classification of tumours of endocrine organs. 4th edition*. Lyon, France: International Agency for Research in Cancer. 2017.
44. Fassnacht, M., et al., *European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines on the management of adrenocortical carcinoma in adults, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors*. Eur J Endocrinol, 2018. **179**(4): p. G1-G46.
45. Else, T., et al., *Adrenocortical carcinoma*. Endocr Rev, 2014. **35**(2): p. 282-326.
46. Seccia, T.M., et al., *Aldosterone-producing adrenocortical carcinoma: an unusual cause of Conn's syndrome with an ominous clinical course*. Endocr Relat Cancer, 2005. **12**(1): p. 149-59.
47. Goswami, A., et al., *Adrenal angiomyolipoma: A case report and review of literature*. J Minim Access Surg, 2014. **10**(4): p. 213-5.
48. Rondeau, G., et al., *Clinical and biochemical features of seven adult adrenal ganglioneuromas*. J Clin Endocrinol Metab, 2010. **95**(7): p. 3118-25.
49. Tarcoveanu, E., et al., *Adrenal schwannoma*. JSLS, 2009. **13**(1): p. 116-9.
50. Kumar, S., et al., *Adrenal Schwannoma: A Rare Incidentaloma*. J Clin Diagn Res, 2016. **10**(8): p. PD01-2.
51. Zhou, Y., et al., *Primary adrenal leiomyosarcoma: a case report and review of literature*. Int J Clin Exp Pathol, 2015. **8**(4): p. 4258-63.
52. Lorenz, K., et al., *Surgical therapy of adrenal tumors: guidelines from the German Association of Endocrine Surgeons (CAEK)*. Langenbecks Arch Surg, 2019. **404**(4): p. 385-401.
53. Lumb, G. and D.H. Mackenzie, *The incidence of metastases in adrenal glands and ovaries removed for carcinoma of the breast*. Cancer, 1959. **12**(3): p. 521-6.
54. Sancho, J.J., et al., *Surgical management of adrenal metastases*. Langenbecks Arch Surg, 2012. **397**(2): p. 179-94.
55. Lenert, J.T., et al., *Evaluation and surgical resection of adrenal masses in patients with a history of extra-adrenal malignancy*. Surgery, 2001. **130**(6): p. 1060-7.

56. Decmann, A., et al., *Adrenal myelolipoma: a comprehensive review*. *Endocrine*, 2018. **59**(1): p. 7-15.
57. D'Addosio, R., et al., *Case Report: An incidentaloma that catches your eye - adrenal myelolipoma*. *F1000Res*, 2017. **6**: p. 1140.
58. Ram, N., et al., *Primary adrenal non-Hodgkin lymphoma: a case report and review of the literature*. *J Med Case Rep*, 2017. **11**(1): p. 108.
59. Kapoor, A., T. Morris, and R. Rebello, *Guidelines for the management of the incidentally discovered adrenal mass*. *Can Urol Assoc J*, 2011. **5**(4): p. 241-7.
60. Grumbach, M.M., et al., *Management of the clinically inapparent adrenal mass ("incidentaloma")*. *Ann Intern Med*, 2003. **138**(5): p. 424-9.
61. Kloos, R.T., et al., *Incidentally discovered adrenal masses*. *Endocr Rev*, 1995. **16**(4): p. 460-84.
62. Reincke, M., et al., *Adrenal incidentalomas: a manifestation of the metabolic syndrome?* *Endocr Res*, 1996. **22**(4): p. 757-61.
63. Bovio, S., et al., *Prevalence of adrenal incidentaloma in a contemporary computerized tomography series*. *J Endocrinol Invest*, 2006. **29**(4): p. 298-302.
64. Arnaldi, G., et al., *Adrenal incidentaloma*. *Braz J Med Biol Res*, 2000. **33**(10): p. 1177-89.
65. Sahni, P., et al., *Adrenal incidentalomas: are they being worked up appropriately?* *J Community Hosp Intern Med Perspect*, 2016. **6**(5): p. 32913.
66. Tabuchi, Y., et al., *Clinical and endocrinological characteristics of adrenal incidentaloma in Osaka region, Japan*. *Endocr J*, 2016. **63**(1): p. 29-35.
67. Fassnacht, M. <http://www.ensat.org/>. ENS@T: european network for adrenal tumors.
68. Johanssen, S., et al., *[Adrenocortical carcinoma. Diagnostic work-up and treatment]*. *Urologe A*, 2008. **47**(2): p. 172-81.
69. Patrova, J., et al., *Clinical Outcomes in Adrenal Incidentaloma: Experience from One Center*. *Endocr Pract*, 2015. **21**(8): p. 870-7.
70. Schneider, H.J., et al., *Discriminatory value of signs and symptoms in Cushing's syndrome revisited: what has changed in 30 years?* *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2013. **78**(1): p. 153-4.
71. Nawar, R. and D. Aron, *Adrenal incidentalomas -- a continuing management dilemma*. *Endocr Relat Cancer*, 2005. **12**(3): p. 585-98.
72. Gilbert, R. and E.M. Lim, *The diagnosis of Cushing's syndrome: an endocrine society clinical practice guideline*. *Clin Biochem Rev*, 2008. **29**(3): p. 103-6.
73. Tsiomidou, S., et al., *Clonidine suppression test for a reliable diagnosis of pheochromocytoma: When to use*. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2022.
74. Remde, H., et al., *Improved Diagnostic Accuracy of Clonidine Suppression Testing Using an Age-Related Cutoff for Plasma Normetanephrine*. *Hypertension*, 2022: p. 101161HYPERTENSIONAHA12219019.
75. Fassnacht, M., et al., *Adrenocortical carcinomas and malignant pheochromocytomas: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. *Ann Oncol*, 2020. **31**(11): p. 1476-1490.

76. Elhassan, Y.S., et al., *Natural History of Adrenal Incidentalomas With and Without Mild Autonomous Cortisol Excess: A Systematic Review and Meta-analysis*. *Ann Intern Med*, 2019. **171**(2): p. 107-116.
77. Nieman, L.K., et al., *Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015. **100**(8): p. 2807-31.
78. Di Dalmazi, G., et al., *Progressively increased patterns of subclinical cortisol hypersecretion in adrenal incidentalomas differently predict major metabolic and cardiovascular outcomes: a large cross-sectional study*. *Eur J Endocrinol*, 2012. **166**(4): p. 669-77.
79. Debono, M., et al., *Visceral fat accumulation and postdexamethasone serum cortisol levels in patients with adrenal incidentaloma*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013. **98**(6): p. 2383-91.
80. Patrova, J., et al., *Increased mortality in patients with adrenal incidentalomas and autonomous cortisol secretion: a 13-year retrospective study from one center*. *Endocrine*, 2017. **58**(2): p. 267-275.
81. Tauchmanova, L., et al., *Patients with subclinical Cushing's syndrome due to adrenal adenoma have increased cardiovascular risk*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002. **87**(11): p. 4872-8.
82. Kjellbom, A., et al., *Association Between Mortality and Levels of Autonomous Cortisol Secretion by Adrenal Incidentalomas : A Cohort Study*. *Ann Intern Med*, 2021.
83. Prete, A., et al., *Cardiometabolic Disease Burden and Steroid Excretion in Benign Adrenal Tumors : A Cross-Sectional Multicenter Study*. *Ann Intern Med*, 2022.
84. Walker, B.R., *Glucocorticoids and cardiovascular disease*. *Eur J Endocrinol*, 2007. **157**(5): p. 545-59.
85. Born-Frontsberg, E., et al., *Cardiovascular and cerebrovascular comorbidities of hypokalemic and normokalemic primary aldosteronism: results of the German Conn's Registry*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009. **94**(4): p. 1125-30.
86. Monticone, S., et al., *Cardiovascular events and target organ damage in primary aldosteronism compared with essential hypertension: a systematic review and meta-analysis*. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2018. **6**(1): p. 41-50.
87. Milliez, P., et al., *Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism*. *J Am Coll Cardiol*, 2005. **45**(8): p. 1243-8.
88. Stolk, R.F., et al., *Is the excess cardiovascular morbidity in pheochromocytoma related to blood pressure or to catecholamines?* *J Clin Endocrinol Metab*, 2013. **98**(3): p. 1100-6.
89. Akkan, T., et al., *Nonfunctioning adrenal incidentaloma affecting central blood pressure and arterial stiffness parameters*. *Endocrine*, 2017. **58**(3): p. 513-520.
90. Arruda, M., et al., *The presence of nonfunctioning adrenal incidentalomas increases arterial hypertension frequency and severity, and is associated with cortisol levels after dexamethasone suppression test*. *J Hum Hypertens*, 2017. **32**(1): p. 3-11.
91. Di Dalmazi, G., *Update on the risks of benign adrenocortical incidentalomas*. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2017. **24**(3): p. 193-199.

92. Di Dalmazi, G., et al., *Cardiovascular events and mortality in patients with adrenal incidentalomas that are either non-secreting or associated with intermediate phenotype or subclinical Cushing's syndrome: a 15-year retrospective study*. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 2014. **2**(5): p. 396-405.
93. Bolland, M.J., et al., *Mortality and morbidity in Cushing's syndrome in New Zealand*. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2011. **75**(4): p. 436-42.
94. Dekkers, O.M., et al., *Multisystem morbidity and mortality in Cushing's syndrome: a cohort study*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013. **98**(6): p. 2277-84.
95. Mesmar, B., S. Poola-Kella, and R. Malek, *The Physiology Behind Diabetes Mellitus in Patients with Pheochromocytoma: A Review of the Literature*. *Endocr Pract*, 2017. **23**(8): p. 999-1005.
96. Okamura, T., et al., *Changes in visceral and subcutaneous fat mass in patients with pheochromocytoma*. *Metabolism*, 2015. **64**(6): p. 706-12.
97. Kim, B.J., et al., *Lower Bone Mass and Higher Bone Resorption in Pheochromocytoma: Importance of Sympathetic Activity on Human Bone*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017. **102**(8): p. 2711-2718.
98. Debono, M., et al., *Cortisol as a marker for increased mortality in patients with incidental adrenocortical adenomas*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014. **99**(12): p. 4462-70.
99. Ntali, G., et al., *Mortality in Cushing's syndrome: systematic analysis of a large series with prolonged follow-up*. *Eur J Endocrinol*, 2013. **169**(5): p. 715-23.
100. Swearingen, B., et al., *Long-term mortality after transsphenoidal surgery for Cushing disease*. *Ann Intern Med*, 1999. **130**(10): p. 821-4.
101. Hammer, G.D., et al., *Transsphenoidal microsurgery for Cushing's disease: initial outcome and long-term results*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004. **89**(12): p. 6348-57.
102. Cushing, H., *The basophil adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations (pituitary basophilism)*. 1932. *Obes Res*, 1994. **2**(5): p. 486-508.
103. Plotz, C.M., A.I. Knowlton, and C. Ragan, *The natural history of Cushing's syndrome*. *Am J Med*, 1952. **13**(5): p. 597-614.
104. Clayton, R.N., et al., *Mortality in patients with Cushing's disease more than 10 years after remission: a multicentre, multinational, retrospective cohort study*. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2016. **4**(7): p. 569-76.
105. Reincke, M., et al., *Observational study mortality in treated primary aldosteronism: the German Conn's registry*. *Hypertension*, 2012. **60**(3): p. 618-24.
106. Hundemer, G.L., et al., *Cardiometabolic outcomes and mortality in medically treated primary aldosteronism: a retrospective cohort study*. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2018. **6**(1): p. 51-59.
107. Whitelaw, B.C., et al., *Phaeochromocytoma [corrected] crisis*. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2014. **80**(1): p. 13-22.
108. Riester, A., et al., *Life-threatening events in patients with pheochromocytoma*. *Eur J Endocrinol*, 2015. **173**(6): p. 757-64.
109. Scholten, A., et al., *Pheochromocytoma crisis is not a surgical emergency*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013. **98**(2): p. 581-91.

110. Giavarini, A., et al., *Acute catecholamine cardiomyopathy in patients with pheochromocytoma or functional paraganglioma*. *Heart*, 2013. **99**(19): p. 1438-44.
111. Prejbisz, A., et al., *Cardiovascular manifestations of pheochromocytoma*. *J Hypertens*, 2011. **29**(11): p. 2049-60.
112. Khorram-Manesh, A., et al., *Mortality associated with pheochromocytoma in a large Swedish cohort*. *Eur J Surg Oncol*, 2004. **30**(5): p. 556-9.
113. Khorram-Manesh, A., et al., *Mortality associated with pheochromocytoma: increased risk for additional tumors*. *Ann N Y Acad Sci*, 2006. **1073**: p. 444-8.
114. Timmers, H.J., et al., *Metastases but not cardiovascular mortality reduces life expectancy following surgical resection of apparently benign pheochromocytoma*. *Endocr Relat Cancer*, 2008. **15**(4): p. 1127-33.
115. Goffredo, P., J.A. Sosa, and S.A. Roman, *Malignant pheochromocytoma and paraganglioma: a population level analysis of long-term survival over two decades*. *J Surg Oncol*, 2013. **107**(6): p. 659-64.
116. Ayala-Ramirez, M., et al., *Clinical risk factors for malignancy and overall survival in patients with pheochromocytomas and sympathetic paragangliomas: primary tumor size and primary tumor location as prognostic indicators*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011. **96**(3): p. 717-25.
117. Amar, L., et al., *Succinate dehydrogenase B gene mutations predict survival in patients with malignant pheochromocytomas or paragangliomas*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007. **92**(10): p. 3822-8.
118. Nomura, K., et al., *Survival of patients with metastatic malignant pheochromocytoma and efficacy of combined cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine chemotherapy*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009. **94**(8): p. 2850-6.
119. Roman-Gonzalez, A., et al., *Impact of Surgical Resection of the Primary Tumor on Overall Survival in Patients With Metastatic Pheochromocytoma or Sympathetic Paraganglioma*. *Ann Surg*, 2017.
120. Abiven, G., et al., *Clinical and biological features in the prognosis of adrenocortical cancer: poor outcome of cortisol-secreting tumors in a series of 202 consecutive patients*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006. **91**(7): p. 2650-5.
121. Schulick, R.D. and M.F. Brennan, *Long-term survival after complete resection and repeat resection in patients with adrenocortical carcinoma*. *Ann Surg Oncol*, 1999. **6**(8): p. 719-26.
122. Haak, H.R., et al., *Optimal treatment of adrenocortical carcinoma with mitotane: results in a consecutive series of 96 patients*. *Br J Cancer*, 1994. **69**(5): p. 947-51.
123. Icard, P., et al., *Adrenocortical carcinomas: surgical trends and results of a 253-patient series from the French Association of Endocrine Surgeons study group*. *World J Surg*, 2001. **25**(7): p. 891-7.
124. Fassnacht, M., et al., *Improved survival in patients with stage II adrenocortical carcinoma followed up prospectively by specialized centers*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010. **95**(11): p. 4925-32.
125. Fassnacht, M., et al., *Limited prognostic value of the 2004 International Union Against Cancer staging classification for adrenocortical carcinoma: proposal for a Revised TNM Classification*. *Cancer*, 2009. **115**(2): p. 243-50.

126. Libe, R., et al., *Prognostic factors in stage III-IV adrenocortical carcinomas (ACC): an European Network for the Study of Adrenal Tumor (ENSAT) study*. Ann Oncol, 2015. **26**(10): p. 2119-25.
127. Jouinot, A. and J. Bertherat, *MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Adrenocortical carcinoma: differentiating the good from the poor prognosis tumors*. Eur J Endocrinol, 2018.
128. Stojadinovic, A., et al., *Adrenocortical carcinoma: clinical, morphologic, and molecular characterization*. J Clin Oncol, 2002. **20**(4): p. 941-50.
129. Berruti, A., et al., *Prognostic role of overt hypercortisolism in completely operated patients with adrenocortical cancer*. Eur Urol, 2014. **65**(4): p. 832-8.
130. Beuschlein, F., et al., *Major prognostic role of Ki67 in localized adrenocortical carcinoma after complete resection*. J Clin Endocrinol Metab, 2015. **100**(3): p. 841-9.
131. Kim, S.H., et al., *The role of surgery in the treatment of clinically isolated adrenal metastasis*. Cancer, 1998. **82**(2): p. 389-94.
132. Kranz, S., *Morbidität von Nebennieren-Inzidentalomen mit (möglicher) autonomer Cortisol-Sekretion - Eine retro- und prospektive Studie mit dem Patientenkollektiv des Universitätsklinikums Würzburg von 1998 bis 2017*, in *Lehrstuhl für Endokrinologie und Diabetologie*. 2021, Julius-Maximilians-Universität: Würzburg.
133. Barzon, L., et al., *Prevalence and natural history of adrenal incidentalomas*. Eur J Endocrinol, 2003. **149**(4): p. 273-85.
134. Mantero, F., et al., *A survey on adrenal incidentaloma in Italy. Study Group on Adrenal Tumors of the Italian Society of Endocrinology*. J Clin Endocrinol Metab, 2000. **85**(2): p. 637-44.
135. Vasilev, V., et al., *Clinical characteristics and follow-up of incidentally found adrenal tumours — results from a single tertiary centre*. Central European Journal of Medicine, 2014. **9**(2): p. 292-301.
136. Bulow, B., et al., *Adrenal incidentaloma - follow-up results from a Swedish prospective study*. Eur J Endocrinol, 2006. **154**(3): p. 419-23.
137. Hammarstedt, L., et al., *Adrenal lesion frequency: A prospective, cross-sectional CT study in a defined region, including systematic re-evaluation*. Acta Radiol, 2010. **51**(10): p. 1149-56.
138. Barry, M.K., et al., *Can adrenal incidentalomas be safely observed?* World J Surg, 1998. **22**(6): p. 599-603; discussion 603-4.
139. Song, J.H., F.S. Chaudhry, and W.W. Mayo-Smith, *The incidental adrenal mass on CT: prevalence of adrenal disease in 1,049 consecutive adrenal masses in patients with no known malignancy*. AJR Am J Roentgenol, 2008. **190**(5): p. 1163-8.
140. Barzon, L., et al., *Incidentally discovered adrenal tumors: endocrine and scintigraphic correlates*. J Clin Endocrinol Metab, 1998. **83**(1): p. 55-62.
141. Tzanela, M., et al., *The aldosterone to renin ratio in the evaluation of patients with incidentally detected adrenal masses*. Endocrine, 2007. **32**(2): p. 136-42.
142. Sutton, M.G., S.G. Sheps, and J.T. Lie, *Prevalence of clinically unsuspected pheochromocytoma. Review of a 50-year autopsy series*. Mayo Clin Proc, 1981. **56**(6): p. 354-60.

143. Krane, N.K., *Clinically unsuspected pheochromocytomas. Experience at Henry Ford Hospital and a review of the literature.* Arch Intern Med, 1986. **146**(1): p. 54-7.
144. Bravo, E.L., *Evolving concepts in the pathophysiology, diagnosis, and treatment of pheochromocytoma.* Endocr Rev, 1994. **15**(3): p. 356-68.
145. Lewinsky, B.S., et al., *The clinical and pathologic features of "non-hormonal" adrenocortical tumors. Report of twenty new cases and review of the literature.* Cancer, 1974. **33**(3): p. 778-90.
146. Nader, S., et al., *Adrenal cortical carcinoma. A study of 77 cases.* Cancer, 1983. **52**(4): p. 707-11.
147. Barzon, L., et al., *Development of overt Cushing's syndrome in patients with adrenal incidentaloma.* Eur J Endocrinol, 2002. **146**(1): p. 61-6.
148. Ducher, M., et al., *Aldosterone-to-renin ratio for diagnosing aldosterone-producing adenoma: a multicentre study.* Arch Cardiovasc Dis, 2012. **105**(12): p. 623-30.
149. Mackay, I. and S. Aspinall, *Advances in our understanding of the prognosis of adrenal incidentaloma.* Expert Rev Endocrinol Metab, 2016. **11**(6): p. 529-541.
150. Bulow, B., B. Ahren, and T. Swedish Research Council Study Group of Endocrine Abdominal, *Adrenal incidentaloma--experience of a standardized diagnostic programme in the Swedish prospective study.* J Intern Med, 2002. **252**(3): p. 239-46.
151. Barzon, L., et al., *Risk factors and long-term follow-up of adrenal incidentalomas.* J Clin Endocrinol Metab, 1999. **84**(2): p. 520-6.
152. Giordano, R., et al., *Long-term morphological, hormonal, and clinical follow-up in a single unit on 118 patients with adrenal incidentalomas.* Eur J Endocrinol, 2010. **162**(4): p. 779-85.
153. Morelli, V., et al., *Long-term follow-up in adrenal incidentalomas: an Italian multicenter study.* J Clin Endocrinol Metab, 2014. **99**(3): p. 827-34.
154. Lacroix, A., *Evaluation of bilateral laparoscopic adrenalectomy in adrenocorticotrophic hormone-dependent Cushing's syndrome.* Nat Clin Pract Endocrinol Metab, 2008. **4**(6): p. 310-1.
155. Beuschlein, F., et al., *Constitutive activation of PKA catalytic subunit in adrenal Cushing's syndrome.* N Engl J Med, 2014. **370**(11): p. 1019-28.
156. Siren, J., et al., *Natural course of adrenal incidentalomas: seven-year follow-up study.* World J Surg, 2000. **24**(5): p. 579-82.
157. Libe, R., et al., *Long-term follow-up study of patients with adrenal incidentalomas.* Eur J Endocrinol, 2002. **147**(4): p. 489-94.
158. Rossi, R., et al., *Subclinical Cushing's syndrome in patients with adrenal incidentaloma: clinical and biochemical features.* J Clin Endocrinol Metab, 2000. **85**(4): p. 1440-8.
159. Cho, Y.Y., et al., *Clinical characteristics and follow-up of Korean patients with adrenal incidentalomas.* Korean J Intern Med, 2013. **28**(5): p. 557-64.
160. Bastounis, E.A., et al., *Incidentalomas of the adrenal gland: diagnostic and therapeutic implications.* Am Surg, 1997. **63**(4): p. 356-60.

161. DESTATIS, S.B. *Bevölkerung, Sterbefälle und Lebenserwartung*. 18.03.2020]; Available from: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Sterbefaelle-Lebenserwartung/_inhalt.html.
162. Peduzzi, P., et al., *Importance of events per independent variable in proportional hazards regression analysis. II. Accuracy and precision of regression estimates*. J Clin Epidemiol, 1995. **48**(12): p. 1503-10.
163. Abercrombie, H.C., et al., *Flattened cortisol rhythms in metastatic breast cancer patients*. Psychoneuroendocrinology, 2004. **29**(8): p. 1082-92.
164. Filipski, E., et al., *Host circadian clock as a control point in tumor progression*. J Natl Cancer Inst, 2002. **94**(9): p. 690-7.
165. Sapolsky, R.M. and T.M. Donnelly, *Vulnerability to stress-induced tumor growth increases with age in rats: role of glucocorticoids*. Endocrinology, 1985. **117**(2): p. 662-6.
166. Moran, T.J., et al., *The glucocorticoid receptor mediates a survival signal in human mammary epithelial cells*. Cancer Res, 2000. **60**(4): p. 867-72.
167. Jokinen, J. and P. Nordstrom, *HPA axis hyperactivity and cardiovascular mortality in mood disorder inpatients*. J Affect Disord, 2009. **116**(1-2): p. 88-92.
168. Vogelzangs, N., et al., *Urinary cortisol and six-year risk of all-cause and cardiovascular mortality*. J Clin Endocrinol Metab, 2010. **95**(11): p. 4959-64.
169. Troxler, R.G., et al., *The association of elevated plasma cortisol and early atherosclerosis as demonstrated by coronary angiography*. Atherosclerosis, 1977. **26**(2): p. 151-62.
170. DeSantis, A.S., et al., *Associations of salivary cortisol levels with inflammatory markers: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*. Psychoneuroendocrinology, 2012. **37**(7): p. 1009-18.
171. Horn, F., *Biochemie des Menschen, Das Lehrbuch für das Medizinstudium*. 2012, Georg Thieme Verlag: Stuttgart; New-York. p. p. 364-366.
172. Toniato, A., et al., *Surgical versus conservative management for subclinical Cushing syndrome in adrenal incidentalomas: a prospective randomized study*. Ann Surg, 2009. **249**(3): p. 388-91.
173. Tsuiki, M., et al., *Cardiovascular risks and their long-term clinical outcome in patients with subclinical Cushing's syndrome*. Endocr J, 2008. **55**(4): p. 737-45.
174. Iacobone, M., et al., *Adrenalectomy may improve cardiovascular and metabolic impairment and ameliorate quality of life in patients with adrenal incidentalomas and subclinical Cushing's syndrome*. Surgery, 2012. **152**(6): p. 991-7.
175. Chiodini, I., et al., *Beneficial metabolic effects of prompt surgical treatment in patients with an adrenal incidentaloma causing biochemical hypercortisolism*. J Clin Endocrinol Metab, 2010. **95**(6): p. 2736-45.

APPENDIX

I. Abkürzungsverzeichnis

ACC	Adrenokortikales Karzinom (engl. „adrenocortical carcinoma“)
ACS	Autonome Cortisol-Sekretion
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
CI	Konfidenzintervall
CRH	Corticotropin-freigebendes Hormon (engl. „corticotropin-releasing hormone“)
CT	Computertomographie
DHEA	Dehydroepiandrosteron
DHEAS	Dehydroepiandrosteronsulfat
DST	Dexamethason-Suppressionstest
ENSAT	Europäisches Netzwerk für die Studie von Nebennieren-Tumoren (engl. „European Network for the Study of Adrenal Tumours“)
ESE	Europäische Gesellschaft für Endokrinologie (engl. „European Society of Endocrinology“)
FDG	18-Fluordeoxyglukose
HR	Hazard ratio
MACS	Mögliche autonome Cortisol-Sekretion
MRT	Magnetresonanztomographie
NAPACA	Nicht-Aldosteron-produzierendes adrenokortikales Adenom (engl. „non-aldosterone producing adrenocortical adenomas“)
NFA	Nicht-funktionelles Adenom
n.s.	nicht signifikant
PET	Positronenemissionstomographie

II. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Topographie der Nebennieren.....	1
Abb. 2: Häufigkeit adrenaler Tumorentitäten.....	5
Abb. 3: Beurteilung des Dexamethason-Hemmtests gemäß ESE/ENSAT-Leitlinie	14
Abb. 4: Empfehlungen zur Nachsorge von Nebennieren-Inzidentalomen gemäß ESE/ENSAT-Leitlinie	17
Abb. 5: Definitionen zur Festlegung der Tumorentität	28
Abb. 6: Tumor-Einteilung in Subgruppen gemäß Dignität und Hormonsekretion.....	28
Abb. 7: Ergänzenden Diagnostik bei unzureichender Primärevaluation	38
Abb. 8: Identifikationsprozess der Studienkohorten	39
Abb. 9: Nachsorgedauer von Patienten mit Nebennieren-Inzidentalomen	47
Abb. 10: Kaplan-Meier- Kurve zum Überleben innerhalb der Mortalitätskohorte.....	56
Abb. 11: Cox-Regressions-Kurve zum Überleben innerhalb der Mortalitätskohorte	56
Abb. 12: Kaplan-Meier-Kurve zum Überleben innerhalb der NAPACA-Subgruppen NFA, MACS und ACS	58
Abb. 13: Cox-Regressions-Kurve zum Überleben innerhalb der NAPACA-Subgruppen NFA, MACS und ACS	59
Abb. 14: Kaplan-Meier-Kurve zum Überleben innerhalb der NAPACA-Gruppe (unter Berücksichtigung der hormonellen Entwicklung im Beobachtungsverlauf)	61
Abb. 15: Kaplan-Meier-Kurve zum Überleben von konservativ und chirurgische behandelten NAPACA-Patienten	63

III. Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Klinische Merkmale des Cushing-Syndroms.....	6
Tab. 2: Übersicht Tumor-spezifischer Komorbiditäten	19
Tab. 3: Radiologische Kriterien zur Diagnose eines benignen Nebennieren- Inzidentaloms	27
Tab. 4: Laborwerte zur Beurteilung der Hormonaktivität.....	30
Tab. 5: Verlaufsbeurteilung des Dexamethason-Suppressionstestes.....	33
Tab. 6: Häufigkeit der Tumorentitäten.....	40
Tab. 7: Demographie	41
Tab. 8: Radiologische Charakteristika bei Erstdiagnose des Nebennieren- Inzidentaloms	43
Tab. 9: Relevante Hormonwerte bei Erstdiagnose.....	46
Tab. 10: Entwicklung der hormonellen Aktivität unter Berücksichtigung repetitiver Dexamethason-Hemmtests im Verlauf der Nachbeobachtung	50
Tab. 11: Details zu erfolgten Adrenalektomien.....	51
Tab. 12: Prävalenz kardiovaskulärer Risikofaktoren bei Erstdiagnose des Nebennieren- Inzidentaloms	52
Tab. 13: Prävalenz kardiovaskulärer Ereignisse bei Erstdiagnose des Nebennieren- Inzidentaloms	53
Tab. 14: Prävalenz von im Beobachtungszeitraum neu diagnostizierter extra-adrenaler Malignome.....	54
Tab. 15: Charakteristika der verstorbenen Patienten	55
Tab. 16: Uni- und multivariate Cox-Regressionsanalysen zur Ermittlung von Einflussfaktoren auf die Mortalität	57
Tab. 17: Uni- und multivariate Cox-Regressionsanalyse zur Mortalität der NAPACA....	60
Tab. 18: Todesursachen innerhalb der Mortalitätskohorte	62

IV. Lebenslauf

PERSÖNLICHE ANGABEN

Vorname, Name	Sarah, Morell
Geburtsdatum, Geburtsort	07.05.1994, Würzburg

DISSERTATION

11.2015 – 05.2022	Dissertation; Abteilung Endokrinologie; Priv.-Doz. Dr. med. Timo Deutschbein; <i>Universitätsklinikum Würzburg</i>
-------------------	--

AUSBILDUNG

04.2013 – 11.2019	Studium Humanmedizin mit Abschlussnote 1,5; <i>Julius-Maximilians-Universität Würzburg</i>
08.2006 – 05.2012	Allgemeine Hochschulreife mit Note 17,65/20 (umgerechnet 1,0) im französischen Baccalauréat; <i>Lycée Saint François de Sales, Alençon</i>

BERUFLICHER WERDEGANG

03.2020 – heute	Assistenzärztin in der Facharztweiterbildung für Innere Medizin; Abteilung für Nephrologie, Hochdruck- und Gefäßerkrankungen; <i>Agaplesion Markus Krankenhaus, Frankfurt/Main</i>
-----------------	---

Frankfurt/Main, 01.05.2022

V. Eigene Veröffentlichungen und Kongressteilnahmen

Posterbeiträge

Morell S., Kranz S., Kroiss M., Wendler J., Burger-Stritt S., Hahner S., Fassnacht M., Deutschbein T.; *Results from the prognosis of patients with adrenal incidentalomas study: are adrenal incidentalomas with autonomous cortisol secretion associated with an increased mortality?* (SUN-015) Jahreskongress der Endocrine Society, Endo Congress 2018 (Chicago, 17.03.2018 - 20.03.2018).

Kranz S., **Morell S.**, Wendler J., Kroiss M., Hahner S., Fassnacht M., Deutschbein T.; *Results from the prognosis of patients with adrenal incidentalomas study: are adrenal incidentalomas with autonomous cortisol secretion associated with increased cardiovascular risk?* (SUN-014) Jahreskongress der Endocrine Society, Endo Congress 2018 (Chicago, 17.03.2018 - 20.03.2018).

Morell S., Kranz S., Burger-Stritt S., Hahner S., Fassnacht M., Deutschbein T.; *First results from the prognosis of patients with adrenal incidentalomas (POPAl) study: Are adrenal incidentalomas with autonomous cortisol secretion associated with an increased mortality?* (01-04-16) 60. Jahreskongress der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (Würzburg, 15.03.2017 - 17.03.2017).

Kranz S., **Morell S.**, Burger-Stritt S., Hahner S., Fassnacht M., Deutschbein T.; *Increased cardiovascular morbidity due to autonomous cortisol secretion in patients with adrenal incidentalomas: first results from the prognosis of patients with adrenal incidentalomas (POPAl) study.* (01-04-15) 60. Jahreskongress der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (Würzburg, 15.03.2017 - 17.03.2017).

Morell S., Kranz S., Fassnacht M., Deutschbein T.; *Adrenal incidentalomas: prevalence of different tumor entities and diagnostic workup of patients with non-aldosterone producing adrenocortical adenomas.* 18. YARE-Jahrestagung (Young Active Research in Endocrinology) (Würzburg, 21.10.2016 -23.10.2016).

Kranz S., **Morell S.**, Fassnacht M., Deutschbein T.; *Increased cardiovascular risk due to autonomous cortisol secretion in patients suffering from adrenal incidentalomas: preliminary results from a questionnaire assessment in a single tertiary referral center.* 18. YARE-Jahrestagung (Young Active Research in Endocrinology) (Würzburg, 21.10.2016 -23.10.2016).