

**Aus dem Institut für Diagnostische und interventionelle
Radiologie und Nuklearmedizin der Medizinischen Fakultät**

Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Diagnostische Wertigkeit von MRT und CT bei der
Differenzialdiagnose von Nebennierenraumforderungen in einem
Patientenkollektiv mit hoher Prävalenz von Nebennierenmetastasen**

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Kati Siara

aus Bad Saarow

Datum der Promotion: 22.06.2014

Inhaltsverzeichnis

1. ABSTRACTS	5
2. VERZEICHNIS DER ABBILDUNGEN, TABELLEN UND DIAGRAMME.....	9
3. EINLEITUNG.....	11
3.1. ANATOMIE	11
3.1.1. <i>Histologischer Aufbau und Funktion</i>	<i>11</i>
3.2. SYMPTOMATIK DER ADRENOKORTIKALEN ÜBERFUNKTIONEN	12
3.2.1. <i>Aldosteronüberproduktion.....</i>	<i>12</i>
3.2.2. <i>Cortisolüberproduktion.....</i>	<i>12</i>
3.2.3. <i>Androgenüberproduktion</i>	<i>13</i>
3.2.4. <i>Katecholaminüberproduktion</i>	<i>13</i>
3.2.5. <i>Endokrine Funktionsdiagnostik.....</i>	<i>13</i>
3.3. NEOPLASMIEN DER NEBENNIEREN	14
3.3.1. <i>Allgemeines</i>	<i>14</i>
3.3.2. <i>Benigne Nebennieren-Raumforderungen</i>	<i>15</i>
3.3.2.1. <i>Nebennierenhyperplasien.....</i>	<i>15</i>
3.3.2.2. <i>Nebennierenadenome und Inzidentalome</i>	<i>15</i>
3.3.2.3. <i>Phäochromozytome.....</i>	<i>16</i>
3.3.3. <i>Maligne Nebennieren-Raumforderungen.....</i>	<i>16</i>
3.3.3.1. <i>Nebennierenkarzinome</i>	<i>16</i>
3.3.3.2. <i>Nebennierenmetastasen.....</i>	<i>17</i>
3.3.4. <i>Andere Entitäten</i>	<i>17</i>
3.4. BILDGEBENDE UND INVASIVE MODALITÄTEN ZUR DIFFERENZIERUNG DER NEBENNIERENNEOPLASMIEN	17
3.4.1. <i>Sonographie und Endosonographie sowie Ultraschall-gestützte Materialgewinnung.....</i>	<i>18</i>
3.4.2. <i>Computertomographie</i>	<i>18</i>
3.4.3. <i>Magnetresonanztomographie</i>	<i>19</i>
3.4.4. <i>Nuklearmedizinische Verfahren.....</i>	<i>20</i>
3.4.5. <i>Biopsie und Operationsverfahren</i>	<i>22</i>
3.5. HISTOLOGIE DER BIOPSIEPRÄPARATE	22

Inhaltsverzeichnis

3.6.	STELLENWERT DER NICHTINVASIVEN DIAGNOSTIK, INSBESONDERE BEIM STAGING MALIGNER LUNGENTUMORE	23
3.7.	ZIELSTELLUNG.....	23
4.	MATERIAL UND METHODEN.....	25
4.1.	STUDIENDESIGN	25
4.2.	EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN	26
4.2.1.	<i>Einschlusskriterien.....</i>	<i>26</i>
4.2.2.	<i>Ausschlusskriterien.....</i>	<i>26</i>
4.3.	GRUPPEN.....	27
4.4.	TECHNISCHE GRUNDLAGEN	30
4.4.1.	<i>Computertomographie:.....</i>	<i>30</i>
4.4.2.	<i>Magnetresonanztomographie:.....</i>	<i>30</i>
4.5.	MESSUNG DER SIGNALINTENSITÄT IN DER MRT UND DICHTEN IN DER CT	31
4.6.	UNTERSUCHUNGSDATEN	32
4.7.	STATISTIK	32
5.	ERGEBNISBESCHREIBUNG	34
5.1.	STUDIENPOPULATION	34
5.2.	ERGEBNISSE IN DER MRT	35
5.3.	ERGEBNISSE IN DER CT	36
5.4.	VERLÄUFE DER NEBENNIEREN-RAUMFORDERUNGEN	36
5.5.	BILDANALYSEN DER UNTERSUCHTEN GRUPPEN	37
5.5.1.	<i>Gruppe der als richtig positiv deklarierten Nebennieren-Raumforderungen</i>	<i>37</i>
5.5.2.	<i>Gruppe der als richtig negativ deklarierten Nebennieren-Raumforderung</i>	<i>40</i>
5.5.3.	<i>Problemfälle in der Einschätzung der Dignität der Nebennieren-Raumforderungen</i>	<i>42</i>
5.6.	KONTINGENZTAFELN	57
5.7.	VERGLEICH DES MRT- SOWIE CT- VERFAHRENS HINSICHTLICH DER STATISTISCHEN MAßZAHLEN	58
5.8.	ROC-ANALYSE	61

6. DISKUSSION	63
6.1. HÄUFIGKEIT VON BENIGNEN UND MALIGNEN NEBENNIEREN-RAUMFORDERUNGEN.....	63
6.2. DIFFERENZIALDIAGNOSTISCHE WERTIGKEIT RADIOLOGISCHER VERFAHREN.....	66
6.3. ALGORITHMUS ZUR NONINVASIVEN ABKLÄRUNG	72
6.4. LIMITATIONEN DER STUDIE.....	77
7. ZUSAMMENFASSUNG.....	78
8. LITERATURVERZEICHNIS.....	81
9. Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht	
10. DANKSAGUNG	88
11. EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG	89

1. Abstracts

Value of MRI and CT in the differential diagnosis of neoplasms of adrenal glands in a high risk group

Neoplasm of adrenal glands are frequent. In a normal population benign neoplasm dominates. For these the value of CT and MRI in diagnostics is well examined. Both are suited to predict benignancy. However, for patient with a high risk for adrenal metastases only few data is available. This study examined whether CT and MRI are sufficiently accurate to predict benignancy in a high-risk group. A diagnostic algorithm for patients with a lung carcinoma (LuCa) and an adrenal neoplasm (AN) is derived from our data.

This retrospectives study included patients with LuCa and at least one AN, if at least one MRI with chemical shift imaging (CS-MRI) and optionally an unenhanced CT (nCT) existed and if the nature of the AN was known either by histologic proof or follow-up.

51 patients with 65 AN were enrolled. In all cases a CS-MRI and in 41 a nCT was available. The signal loss in CS-MRI and the density in nCT were measured. Threshold values for assuming benignancy were fixed: in nCT a density of ≤ 10 HU, in CS-MRI a signal loss of $>50\%$.

For CS-MRI a sensitivity of 88.9% and a specificity of 93.6% were found (negative prediction value (NPV) 95.7%, positive prediction value (PPV) 84.2%, accuracy 92.3%. A ROC analysis confirmed that the threshold value of 50% signal loss offers a good differentiation between benign and malign neoplasm in a high-risk group.

In nCT a sensitivity of 92.3% and a specificity of 78.6% were found (NPV 95.6%, PPV 66.6%, exactness 82.9%).

From this data an algorithm was derived for patients with LuCa and AN. As nCT and CS-MRI are equivalent concerning the NPV, it is possible to perform nCT first. If benignancy of AN cannot be proven, a CS-MRI can provided further specificity. With

this algorithm staging of LuCa patients can be non-invasively performed with clinically sufficient accuracy. If the dignity of AN remains unclear a PET-CT and possibly histologic proof may be necessary in potentially operable patients.

Our data on the performance of CS-MRI and nCT in a high-risk group is comparable with published data found in a normal population.

In conclusion, the proposed diagnostic algorithm using nCT and CS-MRI for patients with a high risk for adrenal metastases can, with sufficient accuracy, predict the benignity of an adrenal neoplasm.

Diagnostische Wertigkeit von MRT und CT bei der Differenzialdiagnose von Nebennierenraumforderungen in einem Patientenkollektiv mit hoher Prävalenz von Nebennierenmetastasen

Raumforderungen der Nebennieren sind häufig. Der Stellenwert der CT- und MRT-Bildgebung bei deren Differenzialdiagnose ist für die Normalbevölkerung gut untersucht, in der benigne Raumforderungen überwiegen. Dabei eignen sich beide Verfahren zur Vorhersage der Benignität. Bei Patienten mit einem hohen Risiko für Nebennierenmetastasen gibt es jedoch bislang sehr wenige Daten. In dieser Arbeit wird untersucht, ob CT und MRT in einem solchen Hochrisikokollektiv hinreichend genau sind. Ein diagnostischer Algorithmus für Patienten mit einem Lungenkarzinom und einer Nebennierenraumforderung wird aus den Daten abgeleitet.

In der retrospektiven Studie wurden Patienten mit gesichertem Lungenkarzinom und mindestens einer Nebennierenraumforderung (NN-RF) untersucht, für die mindestens eine MRT mit chemical-shift-Bildgebung (CS-MRT) und eventuell eine Nativ-CT (nCT) vorlagen und bei denen die Dignität der NN-RF histologisch oder über Verlaufskontrollen gesichert war.

In die Studie wurden 51 Patienten mit 65 NN-RF eingeschlossen. Für alle lag ein CS-MRT und bei 41 der NN-RF ein nCT vor. Gemessen wurden der Signalabfall der NN-RF in der CS-MRT und die CT-Dichte in der nCT. Für die Annahme der Benignität wurden Schwellenwerte festgelegt: in der nCT eine Dichte von ≤ 10 HU, in der CS-MRT ein Signalabfall von $>50\%$.

Für die CS-MRT ergab sich eine Sensitivität von 88,9% und eine Spezifität von 93,6%. Der negative Vorhersagewert (NPV) betrug 95,7%, der positive Vorhersagewert (PPV) 84,2%, die Genauigkeit 92,3%. In einer ROC-Analyse bestätigte sich, dass der etablierte Schwellenwert von 50% Signalabfall zu einer sehr guten Unterscheidung zwischen benignen und malignen NN-RF in einem Hochrisikokollektiv führt.

In der nCT wurde eine Sensitivität von 92,3% und eine Spezifität von 78,6% ermittelt. Der NPV betrug 95,6%, der PPV 66,6%, die Genauigkeit 82,9%.

Aus diesen Daten wurde ein Algorithmus für Patienten mit Lungenkarzinom und einer NN-RF abgeleitet. Da nCT und CS-MRT hinsichtlich des NPV gleichwertig sind, ist es zweckmäßig, zunächst ein nCT durchzuführen. Wird damit die Benignität einer NN-RF nicht gesichert, aber klinisch vermutet, erfolgt zusätzlich eine CS-MRT, die eine bessere Spezifität aufweist. Damit ist in den meisten Fällen eine nichtinvasive Differentialdiagnostik von NN-RF im Rahmen des Lungenkarzinoms-Staging mit einer klinisch akzeptablen Genauigkeit möglich. Bleibt die Dignität der NN-RF weiterhin unklar, ist bei gegebener Operabilität eine PET-CT und ggf. eine histologische Sicherung erforderlich.

Die analysierten statistischen Maßzahlen in dem Hochrisikokollektiv sind gut mit den publizierten Studien in einem Normalkollektiv vergleichbar.

Zur Vorhersage der Benignität einer NN-RF mit klinisch hinreichender Genauigkeit in einem Hochrisikokollektiv für maligne NN-RF sind nCT und CS-MRT im entwickelten Algorithmus gut geeignet.

2. Verzeichnis der Abbildungen, Tabellen und Diagramme

Abbildung 1: 18 F-FDG-PET-CT mit Nachweis einer PET-positiven Nebennieren-Raumforderung links. Im Resektionspräparat fanden sich 2 inzidentelle Nebennierenadenome ohne Malignitätsnachweis.....	21
Abbildung 2 a, b: Messung der Signalintensität in der in-phase und out-of-phase-Sequenz der Nebennieren-Raumforderung links (Darstellung einer malignen Nebennierenvergrößerung mit einem Signalabfall von weniger als 50%).....	28
Abbildung 3: Messung der Hounsfield Units der Nebennieren-Raumforderung linksseitig in der nativen CT (9 HU, -als benigne gewertet)	29
Abbildung 4: Fall 1 - Nebennieren-Raumforderung linksseitig in der KM-CT (HU um 63)	37
Abbildung 5 a, b: Fall 1 - Nebennieren-Raumforderung linksseitig ohne Signalabfall in der MRT	38
Abbildung 6: Fall 1 - Im Verlauf deutlich größenprogrediente, als richtig positiv eingeschätzte Nebennieren-Raumforderung links, neu aufgetretene maligne Nebennieren-Raumforderung rechts	39
Abbildung 7: Fall 2 - Benigne Nebennieren-Raumforderung rechts in der CT nativ (HU um 9) .	40
Abbildung 8 a, b: Fall 2 - Benigne Nebennieren-Raumforderung rechts in der MR (Signalabfall von 115 auf 35)	41
Abbildung 9: Fall 3 - Nebennieren-Raumforderung links in der CT nativ (HU um 16)	42
Abbildung 10 a, b: Fall 3 - Geringer Signalabfall der Nebennieren-Raumforderung linksseitig in der MRT(181 auf 116)	43
Abbildung 11: Fall 3 - CT-gestützte Punktion der Nebennieren-Raumforderung links, die als benigne Nebennieren-Raumforderung gesichert wurde.....	44
Abbildung 12: Fall 4 - Nebennieren-Raumforderungen in der CT nativ (re.: 24 HU-metastasensuspекt, li.: 6 HU- benigne).....	45
Abbildung 13 a, b: Fall 4 - MRT der Nebennieren-Raumforderung links (Signalabfall in der T1 flash 2D in-/out of-phase von 81% von 72 auf 14)	46
Abbildung 14 a, b: Fall 4 - Nebennieren-Raumforderung rechts in der T1 flash 2D in-/out-of-Phase ohne eindeutigen Signalabfall von 14,3% (von 42 auf 36).....	47
Abbildung 15 a, b: Fall 4 - Im CT-Verlauf weiterer Progress der Nebennieren-Raumforderung bilateral unter Zytostase	48
Abbildung 16: Fall 5 - Homogene Nebennieren-Raumforderung rechts in der CT mit KM (re. 30 HU) sowie mehrere suspekте Leberläsionen	49

Verzeichnis der Abbildungen, Tabellen und Diagramme

Abbildung 17 a, b: Fall 5 - Nebennieren-Raumforderung rechts mit Signalabfall von 50% in der MRT	50
Abbildung 18: Fall 5 - Im Verlauf größenkonstante homogene Nebennieren-Raumforderung rechts in der CT	51
Abbildung 19: Fall 5 - Nebennieren-Raumforderung links in der CT (HU von 45)	51
Abbildung 20 a, b: Fall 5 - Nebennieren-Raumforderung links in der MRT mit Signalabfall von 65%-als benigne gewertet.....	52
Abbildung 21: Fall 5 - Inhomogene Nebennieren-Raumforderung links in der CT- als falsch negativ gewertet, im Verlauf jedoch größenprogrediente Nebennieren-Raumforderung links sowie progrediente Lebermetastasen	53
Abbildung 22 a, b: Fall 6 - CT der inhomogenen, hypodensen Nebennieren-Raumforderung li.- 12 HU nativ (a) sowie nach KM-Gabe (b).....	54
Abbildung 23 a, b: Fall 6 - Inhomogene Raumforderung ohne größeren Signalabfall in der MRT	55
Abbildung 24: Fall 6 - PET-negative Nebennierenvergrößerung links- als benigne Läsion gewertet DD Myelolipom, keine histologische Sicherung erfolgt	56
Tabelle 1: Kontingenztafel für die Messungen in der MRT	57
Tabelle 2: Kontingenztafel für die Messungen in der CT.....	57
Tabelle 3: Vergleich des MRT- sowie CT- Verfahrens hinsichtlich der statistischen Maßzahlen	58
Tabelle 4: Vergleich mit anderen Studien für Nativ-CT der Nebennieren-Raumforderungen (Angaben in Klammern :95%-Konfidenzintervall).....	69
Tabelle 5: Vergleich mit anderen Studien für MRT der Nebennieren-Raumforderungen.....	70
Diagramm 1: graphische Darstellung der Dichteverteilung der Nebennieren-Raumforderungen in der CT	59
Diagramm 2: graphische Darstellung des Signalabfalles der Nebennieren-Raumforderungen in der MRT	60
Diagramm 3: ROC- Analyse für die MRT.....	61
Diagramm 4: ROC-Analyse für die CT.....	62
Diagramm 5: Algorithmus für die noninvasive Abklärung einer Nebennieren-Raumforderung im Rahmen des Stagings eines Lungentumors (Hochrisikokollektiv)	73

3. Einleitung

3.1. Anatomie

Die Nebennieren sind paarige Hormondrüsen, die sich posteromedial am oberen Pol der Nieren im perirenalraum befinden. Ihr Gewicht beträgt beim Erwachsenen 5 bis 15 Gramm, die Größe differiert von 3 bis 6 Zentimeter Länge, 2 bis 4 Zentimeter Breite und 0,2 bis 0,8 Zentimeter Dicke (Engelke et. al. 2007).

Topographisch steht die rechte Nebenniere mit dem Zwerchfell, dem rechten Leberlappen, der Vena cava superior und der rechten Niere in Beziehung. Linksseitig liegt die Nebenniere in engem Bezug zur linken Niere, dem Magen sowie der Bursa omentalis. Die arterielle Versorgung erfolgt über die Arteria suprarenalis superior (aus der Arteria phrenica inferior), die Arteria suprarenalis media (direkt aus der Aorta abdominalis), die Arteria suprarenalis inferior (aus der A. renalis). Es treten zahlreiche Normvarianten auf. In bis zu 61 % der Fälle gibt es nur zwei Gefäße zur Versorgung der Nebennieren, in 34 % der Fälle erfolgt die Versorgung über drei Gefäße. Der venöse Abfluss ist seitengetrennt, links über eine Zentralvene in die linke Nierenvene, rechts mündet eine direkte Nebennierenvene in die Vena cava inferior oberhalb des Einganges der rechten Nierenvene.

3.1.1. Histologischer Aufbau und Funktion

Die Nebennieren sind von einer bindegewebigen Kapsel umgeben. Sie bestehen aus zwei unterschiedlichen funktionellen Organen verschiedenen embryonalen Ursprunges: dem Kortex glandulae suprarenalis und der Medulla glandulae suprarenalis. Diese spielen bei der Streßbewältigung eine wichtige Rolle. Das Nebennierenmark ist ektodermalen Ursprunges. Die Hauptsekretionsprodukte des Nebennierenmarks sind die Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin. Die Nebennierenrinde ist mesodermalen Ursprunges und in drei Zonen aufgebaut. In der Zona glomerulosa werden Mineralokortikosteroide sezerniert. Der Hauptverteter ist Aldosteron. In der Zona fasciculata werden Kortikosteroide, als Hauptvertreter das Kortisol, produziert. In der inneren Zone, als Zona reticularis bezeichnet, werden Androgene sezerniert. Bei der Frau ist die Neben-

nierenrinde die Hauptandrogenquelle. Nur ein Drittel der Androgene bei Männern werden in der Nebennierenrinde sezerniert. Aus den Testes stammen die übrigen zwei Drittel der Androgene. Die Produktion von Hormonen und deren Freisetzung werden über geschlossene Regelkreisläufe im Zusammenspiel mit dem Hypothalamus und der Hypophyse reguliert. Die Neuronen des Hypothalamus stimulieren beispielsweise über das Kortikotropin-Releasinghormon die Hypophyse. Diese steuert wiederum über das adrenokortikotrope Hormon (ACTH) die Produktion und Freisetzung von Kortisol aus der Nebennierenrinde.

3.2. Symptomatik der adrenokortikalen Überfunktionen

Infolge der Vielzahl der in der Nebenniere gebildeten Hormone können bei Störungen vielfältige Krankheitsbilder auftreten. Die betroffenen Patienten weisen die unterschiedlichsten Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Leistungsknick sowie Gewichtsabnahme auf.

3.2.1. Aldosteronüberproduktion

Der primäre Aldosteronismus (Conn-Syndrom) wird durch einen Tumor in der Nebennierenrinde verursacht, der in hohen Mengen Aldosteron sezerniert. Häufig ist ein unilaterales aldosteronproduzierendes Nebennierenadenom oder ein seltenes hormonaktives Nebennierenrindenzarzinom die Ursache. In 20-40% der Fälle liegen eine bilaterale mikronoduläre Hyperplasie der Zona glomerulosa, eine primär makronoduläre Hyperplasie oder ein Glukokortikoid-supprimierbarer Hyperaldosteronismus zugrunde (Bartsch et al.). Hierfür liefert die arterielle Hypertension mit oder ohne Hypokaliämie einen Hinweis. Zusätzlich zeigen die betroffenen Patienten bei niedrigen Kaliumwerten Muskelschwächen, Muskelkrämpfe, Kopfschmerzen, Polydypsie, Polyurie. Diese Symptome sind Folge der konsekutiven Suppression der Plasmareninaktivität.

3.2.2. Cortisolüberproduktion

Eine häufige endokrine Störung ist die autonome Glukokortikoidsekretion mit Ausbildung eines zentralen Cushing-Syndromes. Es fällt in 85% der Fälle eine bilaterale adrenale Hyperplasie auf, die Folge eines ACTH-produzierenden Hypophysenadenom-

mes ist (Bartsch et al.). Differentialdiagnostisch muss ein paraneoplastisches Syndrom oder ein Tumor in der Hypophyse in Betracht gezogen werden. Sehr selten kann ein Tumor in der Nebennierenrinde lokalisiert sein. Das adrenale Cushing-Syndrom ist mit 10 % der Fälle selten und kann Folge eines bilateralen benignen Adenomes, eines Nebennierenrindenzinomes oder einer mikro- oder makronodulären bilateralen Hyperplasie sein.

Zusätzlich kann selten eine ektope Produktion von Cortisol durch Karzinoide oder durch ein medulläres Schilddrüsenkarzinom bedingt sein.

Die Hauptsymptome sind arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Hirsutismus, Amenorrhö, stammbetonte Adipositas mit dem „Vollmondgesicht“, Myopathien, charakteristische Hautveränderungen wie abdominelle Striae.

3.2.3. Androgenüberproduktion

Androgenbildende Tumoren führen bei der betroffenen Frau zu einer Virilisierung. Östrogenbildende Nebennierentumoren mit Symptomen wie Gynäkomastie, Hodenatrophie, Oligospermie, Impotenz gelten beim Mann als hoch malignomsuspekt.

3.2.4. Katecholaminüberproduktion

Die Katecholamine werden im Plasma bestimmt. Die Abbauprodukte der Katecholamine zu bestimmen, beispielsweise Vanillinmandelsäure, gilt nicht mehr als sensitiv genug. Heute werden im angesäuerten 24-Stunden-Urin eher Metanephine bestimmt. Bei pathologischen Werten werden Bestätigungstests durchgeführt, zum Beispiel ein Clonidin-Hemmtest bei erhöhten systolischen Blutdruckwerten oder ein Glukagon-Provokationstest bei normotonen Patienten.

3.2.5. Endokrine Funktionsdiagnostik

Die hormonaktiven Tumore können zu autonomer Hormonproduktion führen. Die empfohlene präoperative Diagnostik wurde durch die NIH-Consensus Conference im Jahre 2002 definiert (Johanssen et al. 2010, Kley et al. 2011, NIH 2002). Es sollte ein subklinisches adrenales Cushing-Syndrom präoperativ ausgeschlossen werden, um eine postoperative Nebenniereninsuffizienz (Addison-Krise) zu vermeiden.

Hormone unterliegen einem zirkadianen und pulsatilen Rhythmus sowie Regelkreisen. Zur Basisdiagnostik gehört die Messung des Serumkortisols im Dexamethasonhemmtest (zwei Milligramm), DHEA- S, Katecholamine im 24h-Sammelurin. Bei entsprechender klinischer Symptomatik ist gegebenenfalls eine weitere Abklärung mit Bestimmung von Testosteron, 17- β -Östradiol, LH, FSH, Reninaktivität, Aldosteron im Plasma und Desoxykortikosteron im Serum indiziert. Beim Vorliegen eines Cushing-Syndromes sollte der Kortisolwert im 24-h-Sammelurin, hochdosierter Dexamethasonhemmtest (acht Milligramm), CRH-Stimulationstest durchgeführt werden. Beim Vorliegen einer Virilisierung oder Feminisierung sollte ein LHRH-Test, DHEA-S, Testosteron, 17- β -Östradiol im Dexamethasonhemmtest erfolgen. Beim Vorliegen einer Mineralkortikoidhypertonie sollte Aldosteron-18-Glukoronid/ Tetrahydroaldosteron im 24-h-Sammelurin, NaCl-Belastungstest durchgeführt werden.

3.3. Neoplasien der Nebennieren

3.3.1. Allgemeines

Maligne Primärtumore der Nebenniere sind sehr selten. Die Inzidenz beträgt 1/1.000.000 Einwohner pro Jahr (Johanssen et al. 2010). Allerdings sind benigne Nebennieren-Raumforderungen unterschiedlichster Entitäten sehr häufig. Die Prävalenz beträgt ca. 2 bis 4 % (Johanssen et al. 2010).

Je nach Lokalisation der Tumore ist deren Ursprung entweder von der Nebennierenrinde oder vom Nebennierenmark ausgehend.

Eine Raumforderung der Nebennieren kommt meist unilateral vor, bilaterale Raumforderungen sind selten (Schmidt et al. 1999).

Sie können hormonaktiv oder hormoninaktiv sein. Häufig führen Anamnese und klinische Untersuchung zu einem Verdacht der hormonellen Dysregulation. Es schließen sich spezielle endokrinologische Funktionstests an.

Die klinischen Symptome sind zielführend für eine folgende endokrinologische Abklärung. Jedoch sollten auch die hormoninaktiven Nebennieren-Raumforderungen endokrinologisch abgeklärt werden (NIH 2002, Grumbach et al. 2003, Mansmann et al. 2004).

Laut den Leitlinien der NIH State-of-the-Science Statement (NIH 2002, Peña et al. 2000, Grumbach et al. 2003, Prinz et al. 1982) sollte neben der Bildgebung im Verlauf nach sechs und 24 Monaten auch eine jährliche Hormondiagnostik (ein Milligramm- Dexamethason Test sowie Messung der Metanephrine) über vier Jahre bei einer Tumorgöße von weniger als vier Zentimetern erfolgen.

3.3.2. Benigne Nebennieren-Raumforderungen

3.3.2.1. Nebennierenhyperplasien

Hierbei ist eine einzelne Struktureinheit des Organs diffus oder nodulär vergrößert. Man unterscheidet eine kongenitale oder erworbene Hyperplasie. Durch einen Mangel an Enzymen, die an der Biosynthese der Kortikoide beteiligt sind, wird vermehrt ACTH produziert. In der Folge kann es über verschiedene Regulationsschleifen zu einer vermehrten Bildung von Kortisolvorstufen kommen (Bartsch et al.). Beispielsweise sind 21-a-Hydroxylase, 11- β -Hydroxylase, 3- β -Hydroxysteroiddehydrogenase zu nennen. Häufig ist die normaktive mikronoduläre Hyperplasie. Dabei sind in bestimmten Arealen arterielle Durchblutungsstörungen zu finden, wobei es zur Atrophie in diesen Arealen kommt. In den normal durchbluteten Arealen kommt es zur reaktiven Hyperplasie wie beispielsweise beim hypothalamisch-hypophysär bedingten Morbus Cushing.

3.3.2.2. Nebennierenadenome und Inzidentalome

Histologisch stellt sich eine benigne Vermehrung von Zellen des Kortex glandulae suprarenalis dar. Meistens ist nur eine Nebenniere betroffen. Die am häufigsten diagnostizierten Raumforderungen mit über 50% aller Tumore sind Adenome (Bartsch et al.). Die tatsächliche Inzidenz von Adenomen ist sehr schwierig festzustellen. In Autopsien fand man sie bei bis zu 5,7% der Untersuchten. Bei Diabetikern und Hypertonikern ist die Inzidenz erhöht auf bis zu 16% (Rummney et al. 2006). Adenome können hormonaktiv oder – inaktiv und so mit verschiedenen endokrinologischen Krankheitsbildern vergesellschaftet sein (Bartsch et al.).

Der intraplasmatische Fettgehalt ist unterschiedlich hoch. Die Nebennierenadenome weisen in 70% der Fälle einen hohen Lipidanteil gegenüber den lipidärmeren Nebennie-

renmetastasen oder adrenokortikalen Carcinomen auf (Korobkin et al. 1996- b). Die Inzidentalome stellen eine Entität der Nebennieren-Raumforderungen ohne eine klinische Symptomatik dar, die zufällig bei den immer häufiger durchgeführten Schnittbildverfahren (Bartsch et al., Prinz et al. 1982) aus anderer Indikation in bis zu 8% detektiert werden (Kloos et al. 1997).

3.3.2.3. Phäochromozytome

Diese Raumforderung ist ein Tumor, der in den chromaffinen Zellen des Nebennierenmarkes mit einer Überproduktion der Katecholamine Adrenalin und Noadrenalin entsteht. In über 90 Prozent der Fälle sind die Phäochromozytome benigne, in 10 Prozent der Fälle maligne. Meistens sind die Phäochromozytome im Nebennierenmark lokalisiert. Selten findet man embryonalgeschichtlich auch extraadrenale Phäochromozytome, sogenannte Paragangliome. Die Tumoren können sich heterogen, homogen, solide oder zystisch darstellen (Müssig et al. 2011). Es gibt keine Marker, die eine sichere Charakterisierung der Dignität von Phäochromozytomen ermöglichen (Bartsch et al.). Die typische Symptomatik sind Blutdruckkrisen und Kopfschmerzen, Schwitzen, orthostatische Dysregulation, Gewichtsverlust. Bei Bestätigung der Histologie sollte sich eine Genanalyse zum Ausschluss einer Genmutation anschließen, da der genetisch bedingte Anteil auf 25% geschätzt wird (Bartsch et al.).

3.3.3. Maligne Nebennieren-Raumforderungen

3.3.3.1. Nebennierenkarzinome

Diese sind sehr seltene und hochmaligne Primärtumore der Nebennierenrinde. Die jährliche Inzidenz liegt bei zirka eins auf zwei Millionen Einwohnern (Johanssen et al. 2010). Diese Entität kann in jedem Lebensalter auftreten, wobei Frauen im Verhältnis 1,5:1 häufiger betroffen sind (Johanssen et al. 2010). Die Diagnosestellung erfolgt meist eher in fortgeschrittenen Tumorstadien. Die Prognose ist ungünstig. Eine endokrine Symptomatik betrifft bis zu 60% der Erkrankten (Johanssen et al. 2010), in der Regel eine autonome Glukokortikoidsekretion im Sinne eines Cushing-Syndromes oder eine rasch progrediente Androgenisierungserscheinung bei der Frau. Es gibt jedoch auch

hormoninaktive Raumforderungen, die erst durch lokale abdominelle Beschwerden auffallen. Der häufigste Metastasierungsweg ist hämatogen in die Lunge.

3.3.3.2. Nebennierenmetastasen

Einige Neoplasien metastasieren bevorzugt in die Nebennieren (McLachlan et al. 1971). Den größten Anteil der Neoplasien nehmen mit ca. 95 % die Karzinome ein. Sarkome, maligne Lymphome und Melanome stellen den geringeren Anteil der Neoplasien dar.

Die Hauptrisikogruppe für eine Fernmetastasierung in die Nebennieren sind Patienten mit einem Lungenkarzinom. Auch Nierenzell-Karzinome und Tumoren des Magen-Darm-Traktes können diesen hämatogenen Metastasierungsweg zeigen. Bis zu 33% der Patienten mit einer bekannten Nebennierenmetastase zeigen im Verlauf eine Nebenniereninsuffizienz (Rummney et al. 2006). Bei ausgedehnter Metastasengröße können auch Einblutungen und Nekrosen zu finden sein.

3.3.4. Andere Entitäten

Hämorrhagien können sehr klein, klinisch stumm, uni- und bilateral vorkommen. Diese Folge ist im Rahmen von initialer Antikoagulation, Schockzuständen, chirurgischen Eingriffen, Infektionen beobachtet worden. Zystische Nierenläsionen (endothelialer, epithelialer, lymphangiomatöser oder parasitärer Herkunft mit niedrigen Dichtewerten) werden sehr selten auch mit Verkalkungen beobachtet. Seltene mesenchymale Tumoren sind Hämangiome, Fibrome, Lipome, Neurinome, Myelolipome.

3.4. Bildgebende und invasive Modalitäten zur Differenzierung der Nebennierenneoplasien

Zur Bildgebung der Nebennierentumoren stehen verschiedene Modalitäten zur Verfügung.

3.4.1. Sonographie und Endosonographie sowie Ultraschall-gestützte Materialgewinnung

Das noninvasive, jederzeit verfügbare Verfahren ist untersucherabhängig.

Die normale Nebenniere ist beim Erwachsenen sonographisch rechts nur bis 80%, links bis 40% darstellbar (Bartsch et al.). In den letzten Jahren sind Nebennierentumore aufgrund der hochauflösenden Schallköpfe schon ab einer Größe von 20 Millimetern gut nachweisbar (Müssig et al. 2011). Die Sensitivität in dieser Studie liegt bei einer Nebennieren-Raumforderung unter zwei Zentimetern Größe bei 94% (Müssig et al. 2011). Als effektive Bildgebung hat sich dieses Verfahren in endokrinologischen Zentren als Verlaufskontrolle durchgesetzt. Für die Detektion und Differenzierung adreneraler Läsionen ist diese Modalität meist nicht hilfreich. Probleme ergeben sich im linken Oberbauch durch Überlagerungen mit Luft durch den Magen sowie Darmschlingen. Die Endosonographie zeigt eine höhere Detailauflösung für feindiagnostische Aussagen.

Die sonographisch oder endosonographisch gestützte Feinnadelpunktion ist zur feingeweblichen Differenzierung möglich.

3.4.2. Computertomographie

In der CT ist die Darstellung der Nebennieren variabel. Sie können sich kommaförmig, u-förmig, strichförmig, aber auch y-förmig darstellen. Ist ein Schenkel der Nebenniere dicker als zehn mm, so liegt eine Raumforderung vor.

Die Raumforderung der Nebennieren ist häufig nur unilateral, selten auch bilateral abgrenzbar (Schmidt et al. 1999). In vielen Studien konnte gezeigt werden, dass die native Computertomographie eine gute Sensitivität und Spezifität zur Differenzierung einer malignen sowie einer benignen Raumforderung aufweist. Besitzt eine Nebennieren-Raumforderung eine Dichte von weniger als zehn Hounsfield Units in der Nativuntersuchung, ist sie hochwahrscheinlich benigne (Bartsch et al., NIH 2002, Hamrahan et al. 2005). In einer Studie betrug die Sensitivität 71%, die Spezifität 98% (Boland et al. 1998). Von den homogenen Raumforderungen sind bei 90% der benignen Veränderungen mit Hounsfield Units von weniger als zehn zum Beispiel Adenome nachweisbar. Von den Adenomen zeigen aber 29% Hounsfield Units von mehr als zehn (Boland et al.

1998). Die Kontrastmittel-gestützte Dynamik in der Computertomographie, bei der das unterschiedliche Wash-out der Nebennieren-Raumforderungen eine Rolle spielt, tritt heute eher in den Hintergrund, da diese Technik nicht konsistent verlässlich ist. Der Grund ist die ausgeprägte Variabilität der Blutversorgung von benignen und malignen Nebennieren-Raumforderungen - wie beispielsweise bei desmoplastischen Nebennierenmetastasen (Rummney et al. 2006). Die histopathologischen Ergebnisse zeigen eine lineare Korrelation zwischen lipidhaltigen kortikalen Anteilen, den Absorptionswerten in der CT und den Signalintensitäten in der out-of-phase in der Magnetresonanztomographie (Korobkin et al. 1996-b).

3.4.3. Magnetresonanztomographie

Eine Mark- und Rinden-Differenzierung gelingt MR-tomographisch nicht. In den klassischen T1-gewichteten SE-Sequenzen ist das Signal der Nebennieren homogen hypointens, in den T2-gewichteten-Sequenzen isointens, mit Fettsupprimierung eher hyperintens. Heutzutage werden Doppelecho-Chemical-Shift-Messungen in Atemstillstand in Phase und Gegenphase durchgeführt. Auf den Gegenphasebildern beträgt der Signalabfall über 50% an der Außenkontur beziehungsweise Grenzfläche der Nebennieren zum umgebenden Fettgewebe.

Mittlerweile ist die Differenzialdiagnostik benigner und maligner Raumforderungen mittels MRT gut untersucht und mit zahlreichen Studienergebnissen belegt. Eine wichtige Voraussetzung ist eine hohe räumliche Auflösung und ein hohes Signal-zu-Rausch-Verhältnis. Die Schichtdicke sollte nicht mehr als drei Millimetern betragen. Hier wird insbesondere der Fettgehalt in den benignen Nebennierenläsionen in der frequenzselektiven Fett- und Wasserbildgebung (in-/opposed-Phase) nutzbar gemacht. Die Nebennieren und kleine Raumforderungen kann man in den T1w- und fettunterdrückten T2w-Sequenzen abgrenzen, gegebenenfalls als Zusatzsequenzen T2 Fs TSE oder als dynamisch kontrastverstärkte Gradientenechosequenz. Die SE-Sequenzen weisen aufgrund von Überlappungen der Signalintensitäten von benignen versus malignen Tumoren eine begrenzte Aussagekraft für die Charakterisierung von Nebennieren-Raumforderungen auf (Rummney et al. 2006). Die Signalcharakteristika in den T2w-Sequenzen sind abhängig vom Flüssigkeitsgehalt des intravaskulären, interstitiellen und intrazellu-

lären Kompartimentes. Das Signalverhalten von Nebennierenmetastasen mit dem langsameren Wash-Out nach Kontrastmittelgabe ist nicht konsistent verlässlich (Rummney et al. 2006). Eine Problematik ergibt sich bei den Nebennierenadenomen mit nicht typischen Signalcharakteristika, wenn diese eine Kalzifikation, Einblutung oder Nekrosen aufweisen. Auch erfüllen nicht alle Phäochromozytome und Nebennierenmetastasen ihre typischen Signalmuster zur Differenzierung, so dass insgesamt bei bis zu 20-30% der Fälle Probleme bei der Differenzierung zwischen benignen und malignen Nebennieren-Raumforderungen bestehen (Rummney et al. 2006, Blake et al. 2004).

Das Prinzip der Wasser-Fett-Bildgebung (chemical shift imaging) basiert auf der unterschiedlichen Resonanzfrequenz zwischen den Protonen in den chemischen Bindungen in Wasser- und Fettmolekülen. Nach der Anregung laufen die Magnetisierungen von Fett- und Wassersignal auf einer Kreisbahn auseinander. In der out-of-phase sind diese um 180° gegeneinander in gegenläufiger Richtung verschoben. In der in-phase sind diese gleichphasig. In den Bildelementen mit Geweben mit nahezu gleichen Anteilen von Protonen von Wasser und Fett addieren sich die Signale in der in-phase, wobei sich die Signale in der out-of-phase gegenseitig aufheben. Die Signalintensitäten werden in den gleich- und gegenphasigen Bildern ausgewertet. Zur Auswertung der quantitativen Analyse der Signalintensitäten werden unterschiedliche Methoden genutzt, beispielsweise Bestimmung des Nebennieren-Milz-Quotienten und des Signalintensitätsindex (Jacques et al. 2008) oder die Signalintensitäten in Bezug zur Leber (Rummney et al. 2006, Mayo Smith et al. 1995).

3.4.4. Nuklearmedizinische Verfahren

Für die Differenzierung eines vom Mark ausgehenden Nebennierentumors erfolgt eine 131 - oder 123 -Jod-Metaiodobenzylguanidin-Szintigraphie (MIBG). Zum Nachweis eines Phäochromozytomes beträgt die Spezifität 100% (Müssig et al. 2011) bei eingeschränkter Sensitivität. Ist der Tumor von der Rinde ausgehend, erfolgt eine Markierung von Norcholesterol mit Selen 75 oder Jod 131. Zur Differenzierung von malignen und benignen Tumoren wird gegebenenfalls eine 18 -Fluordesoxyglukose-Positronenemissionstomographie herangezogen. 18 -F-FDG wird wie Glukose verstoffwechselt. Nach Aufnahme in die Zellen durch das Enzym Hexokinase wird es zu FDG-6-Phosphat

phosphoryliert. Infolge der Radionuklidmarkierung wird 18-F-FDG nach Phosphorylierung nicht metabolisiert und verbleibt in der Zelle (Kley et al. 2011). Da die Krebszellen wegen eines anaeroben Stoffwechsels eine erhöhte Glykolyserate sowie eine Überexpression von Glukosetransportern aufweisen, nehmen diese vermehrt 18-F-FDG auf. Anhand der FDG-Akkumulation schließt man auf die Dignität der Läsionen. Die Sensitivität ist hoch, die Spezifität jedoch deutlich geringer.

Die Abbildung 1 zeigt das Beispiel eines falsch positiven Befundes der 18-Fluorodesoxyglukose-Positronenemissionstomographie bei einer Nebennierenläsion im Rahmen des Tumorstagings. Histologisch fanden sich Adenome und kein maligner Tumor. Die Anzahl der falsch-positiven Nebennieren-Raumforderungen konnte durch die Kombination von PET und CT minimiert werden (Blake et al. 2006-b).

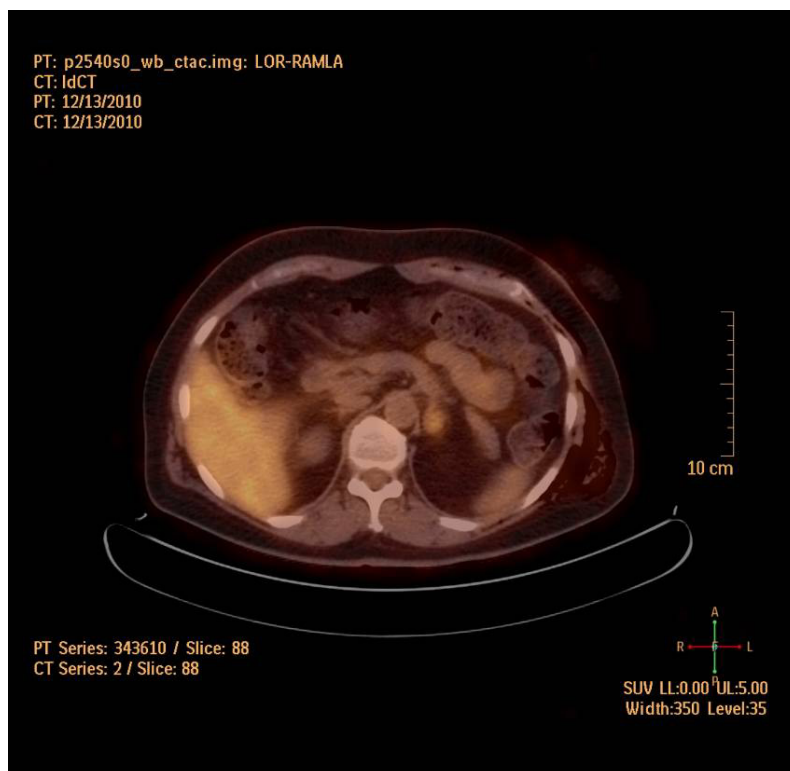


Abbildung 1: 18 F-FDG-PET-CT mit Nachweis einer PET-positiven Nebennieren-Raumforderung links. Im Resektionspräparat fanden sich zwei inzidentelle Nebennierenadenome ohne Malignitätsnachweis.

3.4.5. Biopsie und Operationsverfahren

Ab einer Tumorgröße von vier bis sechs Zentimetern sollte der Nebennierentumor entfernt werden, da mit der Tumorgröße die Wahrscheinlichkeit der Malignität ansteigt (Rummney et al. 2006, NIH 2002). Bei kleineren, hormoninaktiven Tumoren ist hingegen eine Verlaufsbeurteilung (NIH 2002) sinnvoll. Bei einer Tumorgröße von weniger als drei Zentimetern ist eine Verlaufskontrolle in sechs Monaten, bei einer Größe von mehr als drei Zentimetern in drei Monaten indiziert. Bei einem hormonaktiven Tumor sollte auf jeden Fall nach endokrinologischer Abklärung und Vorbereitung eine chirurgische Entfernung erfolgen.

Es gibt verschiedene Verfahren zur Exstirpation von Nebennieren-Raumforderungen. Zu den konventionellen Verfahren gehören der ventrale und der thorakoabdominelle Zugang. Zum anderen werden minimalinvasive lapraskopische Techniken angewendet: der transperitoneale und retroperitoneale Zugang.

3.5. Histologie der Biopsiepräparate

Die Differenzierung ist bei einzelnen Nebennieren-Raumforderungen sehr schwierig, da sich beispielsweise die Phäochromozytome und Nebennierenkarzinome sehr ähnlich sein können. Wichtig ist die Unterscheidung zwischen benignen und malignen Veränderungen. Hierbei werden Kriterienkataloge zu Hilfe gezogen. Man bedient sich beispielsweise den Weiss-, van Slooten- und Hugh-Scores. Es spielen Merkmale der Zell- und Kernstruktur, der Architektur sowie das Verhalten der Blutgefäße zur Kapsel eine Rolle. Diese werden graduiert und zu einem Score zusammengefasst. Überschreitet dieser Score einen Schwellenwert, wird die Raumforderung einem Nebennieren-Karzinom zugeordnet. Eine untergeordnete Rolle spielen die Expression von Ki-67 sowie der immunhistochemische Nachweis von p53. Chromogranin A spricht für einen neuroendokrinen Tumor, wobei keine Dignitätsbeurteilung möglich ist. Zur Abgrenzung einer Nebennierenmetastase nutzt man das epitheliale Membranantigen als immunhistologischen Marker.

3.6. Stellenwert der nichtinvasiven Diagnostik, insbesondere beim Staging maligner Lungentumore

Aufgrund der hohen Prävalenz benigner Nebennieren-Raumforderungen ist es nicht sinnvoll, die Dignität bei allen Läsionen histologisch abzuklären. Lungenkarzinome metastasieren bevorzugt in die Nebennieren, so dass beim Staging dieser Tumoren die Differenzialdiagnose zwischen Adenom und Metastase oft therapierelevant ist. Zum Staging einer thorakalen suspekten Raumforderung ist eine Computertomographie des Thorax einschließlich Nebennierendarstellung Voraussetzung. Nach der S3-Leitlinie Lungenkarzinom zur Einteilung der Tumorklassifikation ist eine zusätzliche Oberbauch-Computertomographie mit Kontrastmittel gefordert (Goeckenjan et.al. ,2010).

Der diagnostische Wert in der Abklärung der Dignität von Nebennieren-Raumforderungen in der Computertomographie sowie in der Magnetresonanztomographie wurde in den letzten 15 Jahren in einer Vielzahl von Publikationen in der Normalbevölkerung gut untersucht. Im klinischen Alltag insbesondere für Hochrisikokollektive existieren weniger klinische Studien.

3.7. Zielstellung

Die diagnostische Wertigkeit der nichtinvasiven Differenzialdiagnostik mit Magnetresonanztomographie beziehungsweise Computertomographie ist für Normalkollektive bekannt. Für die Einschätzung der Methoden als Stagingverfahren bei häufig in die Nebennieren metastasierenden Tumoren liegen wenige Daten vor. In einem Kollektiv mit hohem Risiko von Nebennierenmetastasen soll die diagnostische Wertigkeit der in/out-phase- Bildgebung bestimmt werden.

In der Evangelischen Lungenklinik Berlin werden schwerpunktmäßig Patienten mit malignen Lungentumoren behandelt, die ein Hochrisikokollektiv für Nebennierenmetastasen sind.

In die vorliegende retrospektive Studie werden Patienten mit gesicherten Lungenkarzinomen eingeschlossen, bei denen im Zeitraum von Juni 2006 bis Juni 2012 eine in/out- Phase- MR- Bildgebung der Nebennieren erfolgte.

Folgende Fragestellungen sind zu beantworten:

1. Bewertung der statistischen Maßzahlen, insbesondere der Ermittlung der prädiktiven Werte für die Chemical-Shift-Bildgebung in der Magnetresonanztomographie,
2. Für die Fälle, in denen zusätzlich eine native Computertomographie der Nebennieren durchgeführt wurde, zusätzlich Bestimmung der statistischen Maßzahlen dieses Verfahrens, insbesondere der prädikativen Werte,
3. Aus den gewonnenen Daten soll eine Empfehlung zum Einsatz der Chemical-Shift-Bildgebung in der Magnetresonanztomographie und nativen Computertomographie im Rahmen des Lungenkarzinom-Staging abgeleitet werden,
4. Zusätzlich soll der empirische Stellenwert von 50% Signalabfall in der Chemical-Shift-Bildgebung auf seine Trennschärfe zwischen benignen und malignen Läsionen hin untersucht werden.

4. Material und Methoden

4.1. Studiendesign

Die Daten wurden in einer retrospektiven Studie erhoben.

Die Studienteilnehmer wurden in dem Zeitraum Juni 2006 bis 2012 stationär in der Evangelischen Lungenklinik Berlin behandelt.

Es wurde eine RIS- Recherche mit der Frage nach einer durchgeführten Magnetresonanztomographie der Nebennieren oder Abdomen (RIS-Maßnahmenkürzel: MRNN oder MRAB) durchgeführt.

Im nächsten Schritt wurden im Rechercheergebnis diejenigen Patienten identifiziert, bei denen ein gesichertes Lungenkarzinom vorlag. Wenn für den Patienten zusätzlich eine zeitnah zur MRT durchgeführte native Computertomographie vorlag, in der die Nebennieren-Raumforderung abgebildet war, wurde die Raumforderung in die Subgruppe zur Evaluation der computertomographischen Dichtemessung eingeschlossen.

Im letzten Schritt wurde bestimmt, ob die Dignität der Nebennieren-Raumforderung gesichert ist.

Als Kriterien für Malignität gelten:

- maligne Histologie, oder
- malignitätstypisches Wachstum in Verlaufskontrollen, oder
- Größenregredienz unter Chemotherapie.

Als Kriterien für Benignität gelten:

- benigne Histologie, oder
- Größenkonstanz länger als sechs Monate, oder
- im CT oder MRT nachgewiesene Größenkonstanz über einen kürzeren Zeitraum bei gleichzeitiger Dokumentation eines generalisierten Tumorprogresses im selben Zeitraum.

Hierfür wurden alle zur Verfügung stehenden Informationen des KIS (insbesondere Epikrisen) und des RIS genutzt.

Die anschließende Nachsorge wurde von der onkologischen Ambulanz in der Evangelischen Lungenklinik Berlin durchgeführt, wobei die radiologischen Kontrolluntersuchungen im Verlauf durch die hauseigene radiologische Abteilung erfolgten.

4.2. Ein- und Ausschlusskriterien

4.2.1. Einschlusskriterien

Es wurden Patienten mit einem histologisch gesicherten Lungenkarzinom mit mindestens einer detektierbaren Nebennieren-Raumforderung von mehr als zehn Millimetern im grössten Durchmesser eingeschlossen. Außerdem sollte ein MR der Nebennieren verfügbar sein. Die Dignität der Nebennieren-Raumforderung sollte entsprechend der Kriterien, die in Absatz 2.1. dargestellt wurden, bekannt sein.

4.2.2. Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen wurden Patienten:

- bei denen ein Einverständnis des Patienten für wissenschaftliche Auswertungen der Daten nicht vorlag,
- die Untersuchung der Nebennieren in der Chemical-Shift- MR-Bildgebung technisch inadäquat war,
- retrospektiv die Dignität der Nebennieren-Raumforderung nicht zu klären war.

4.3. Gruppen

Jede Nebennieren-Raumforderung wurde separat betrachtet, so dass pro Patienten mehr als ein Fall in der Datenanalyse vorkommen kann.

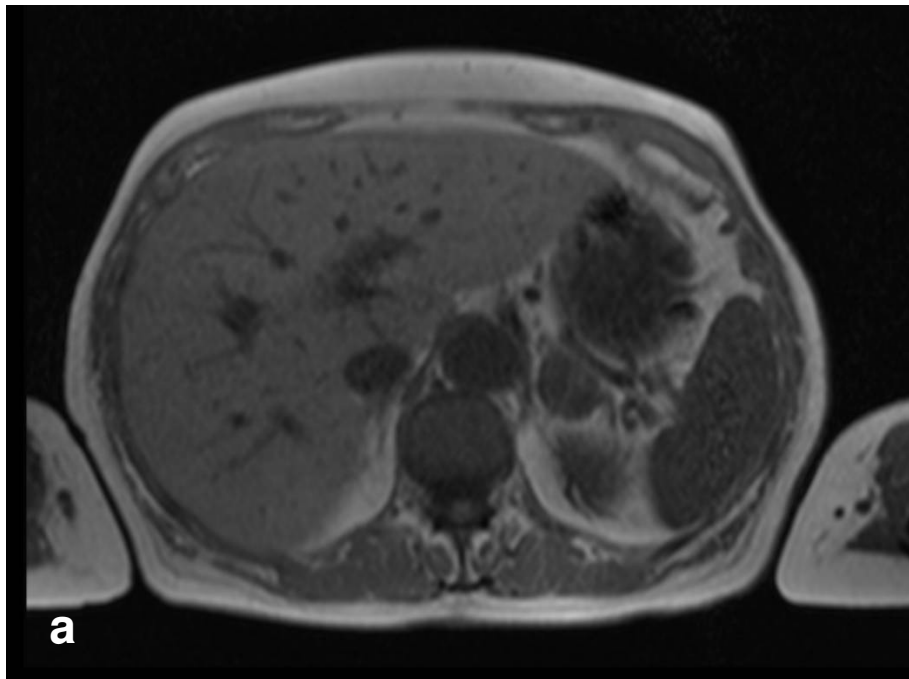
Es wurden zwei Gruppen gebildet:

Gruppe 1 benigne Nebennieren-Raumforderungen

Zur ersten Gruppe gehören Patienten mit einer Nebennieren-Raumforderung, die nach den oben genannten Kriterien einer benignen Läsion entspricht.

Gruppe 2 maligne Nebennieren-Raumforderungen

Zur zweiten Gruppe gehören Patienten mit einer Nebennieren-Raumforderung, die nach den oben genannten Kriterien einer malignen Veränderung, also hoch wahrscheinlich einer Nebennierenmetastase entspricht.



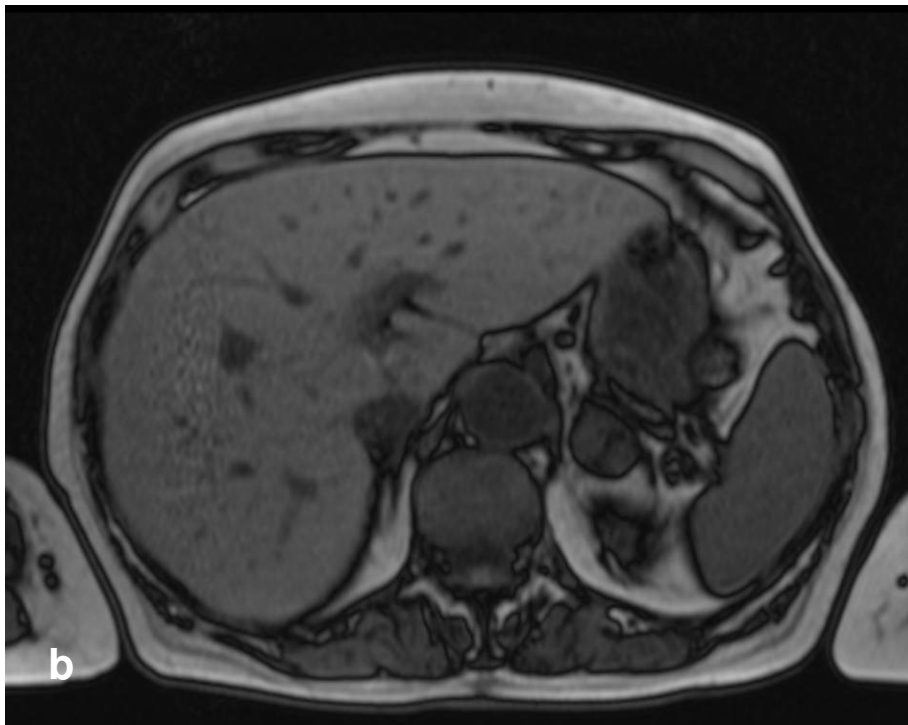


Abbildung 2 a, b: Messung der Signalintensität in der in-phase und out-of-phase-Sequenz der Nebennieren-Raumforderung links (Darstellung einer malignen Nebennierenvergrößerung mit einem Signalabfall von weniger als 50%)

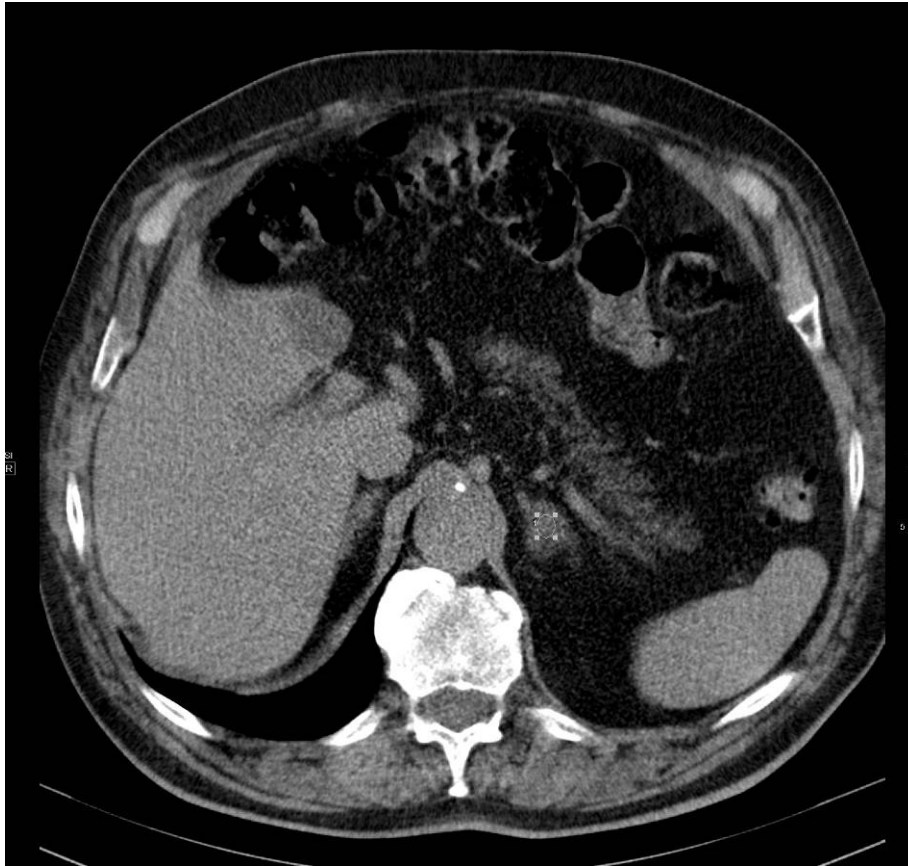


Abbildung 3: Messung der Hounsfield Units der Nebennieren-Raumforderung linksseitig in der nativen CT (9 HU, -als benigne gewertet)

Gruppe der ausgeschlossenen Patienten

Von allen im RIS gefundenen durchgeführten MRT des Abdomens wurden 32 Patienten, die keine eindeutigen Nebennieren-Raumforderungen aufwiesen, ausgeschlossen.

Acht Patienten bekamen ein MRT des Abdomens unter einer anderen Fragestellung, beispielsweise Ausschluss einer Nierenarterienstenose. Von den ausgeschlossenen Patienten hatten 24 keine Verlaufskontrolle zur Bestätigung der Diagnose aufgrund einer Verlegung in eine andere Klinik, häufiger durch schnelles Versterben erhalten. Bei sieben Patienten bestätigte sich histologisch kein maligner Lungentumor und bei sechs Patienten ergab sich ein anderer Primärtumor in der histologischen Sicherung - wie Pleuramesotheliom, Nierenzell-Karzinom, Karzinoid, CUP. Bei elf Patienten lag das MRT der Nebennieren von 2006 nur als Hardcopy vor (Umstellung auf digitale Radiologie im Jahre 2007).

4.4. Technische Grundlagen

4.4.1. Computertomographie:

Für eigene computertomographische Untersuchungen wurden folgende Akquisitionsparmeter verwendet:

- Bis Oktober 2007 Siemens Somatom VolumeZoom (4 Zeiler) mit einer Röhrenspannung von 120 kV und einem Röhrenstrom von 110 mAs,
- ab November 2007 Siemens Somatom Emotion 16 (2007) mit einer Röhrenspannung von 110 kV und einem Röhrenstrom von 120 mAs effektiv.
- Schichtdicke 3 mm, Inkrement 1,5 mm
- Rekonstruktionskernel B31

Externe Bildgebung, insbesondere native Thorax-CT-Untersuchungen, bei denen die Nebennieren mit abgebildet wurden, wurden mit variablen Parametern akquiriert.

4.4.2. Magnetresonanztomographie:

- Da bis Dezember 2010 in der Evangelischen Lungenklinik noch kein eigenes MRT zur Verfügung stand, wurden die Daten in den Jahren 2006 bis 2010 im Helios-Klinikum Berlin-Buch sowie in der Franz-Volhard-Klinik Berlin akquiriert.

Folgende Parameter wurden in den verschiedenen Kliniken zur Akquirierung der Daten verwendet:

- Im Helios Klinikum Berlin-Buch befand sich ein 1,5 Tesla Sonata der Firma Siemens. Hier wurde eine T1 flash 2D in-opposed-phase-transversal Breath hold, mit einer Schichtdicke von 5 mm, eine TE 2,38 ms und 7 ms, eine TR 100 ms, ein Flipwinkel 70° verwendet.
- In der Franz-Volhard-Klinik Berlin-Buch stand ein 1,5 Tesla Avanto der Firma Siemens. Es wurde eine Sequenz -T1 flash 2D in-opposed-phase transversal Breath hold-, mit einer Schichtdicke von 5 mm, eine TE 2 ms und 5,04 ms, eine TR 111 ms, ein Flipwinkel 70° verwendet.

- Nach einem Neubau des Helios-Klinikums Berlin–Buch wurden zur Datenakquirierung ein MRT Magnetom Expert Plus der Firma Siemens (1,5 Tesla) verwendet. Es wurde eine T1 flash 2D in-opposed-phase transversal, eine Schichtdicke von 5-7 mm, eine TE 2ms und 7ms, eine TR 150 ms, ein Flipwinkel 80° verwendet.
- Ab Januar 2011 wurde in der Evangelischen Lungenklinik ein MRT der Firma Philips Intera 1,5 Tesla in Betrieb genommen. Zur Datenakquirierung wurde eine GR 2D-Sequenz, eine dual FFE Breath hold Sense oder eine T1 in-/opposed phase verwendet. Die Schichtdicke beträgt 4 mm, eine TE 2,3 und 4,6 ms, eine TR 55 ms, ein Flipwinkel 80°.

Sämtliche Untersuchungen erfolgten in transversaler Orientierung.

4.5. Messung der Signalintensität in der MRT und Dichte in der CT

Bei den eingeschlossenen Nebennieren-Raumforderungen wurde eine Größenbestimmung sowie die Signalintensität (MRT) bzw. Dichte (CT) in einer Region of- interest der suspekten Nebenniere gemessen.

In die Region of interest sollten zwei Drittel der Nebennierenläsionen eingeschlossen werden. Diese wurde visuell in den dünnen akquirierten Schichten partialvolumenfrei festgelegt. Insbesondere in der MRT sollten die ROI identisch in den Chemical-Shift-Messungen (in-Phase- und out-of-Phase-Sequenzen) gesetzt werden.

Es wurden die Signalintensitäten in Gleich- (in-phase) und Gegenphase (out of phase) in gleicher Lokalisation gemessen und bei einem Signalabfall von mehr als 50% als benigne deklariert. Wenn kein signifikanter Signalabfall (>50%) zwischen der Gleich- und Gegenphase-Aufnahme gefunden werden konnte, wurde die Nebennieren-Raumforderung als malignitätssuspekt eingestuft.

4.6. Untersuchungsdaten

Es wurden folgende Untersuchungsdaten erhoben:

- der Name des Studienpatienten,
- das Geburtsdatum,
- das Untersuchungsdatum der MRT und ggf. CT sowie der Verlaufskontrollen,
- der maximale Durchmesser jeder Nebennieren-Raumforderung,
- die Signalintensitäten in der Chemical-Shift-Bildgebung der MRT,
- die Dichtewerte der CT jeder einzelnen Nebennieren-Raumforderung,
- das Tumorstadium des Primärtumors (Lungenkarzinome),
- eventuell vorhandene histologische Befunde sowie die auf den o. g. Kriterien basierende Entscheidung, ob es sich um eine maligne oder benigne Nebennierenläsion handelt.

Zur elektronischen Speicherung und Verarbeitung der Studiendaten wurde das Programm Microsoft Excel benutzt.

4.7. Statistik

Bei der Datenanalyse wurden die Sensitivität, die Spezifität, der positive und negative Vorhersagewert sowie die Genauigkeit jeweils für CT und MRT getestet, außerdem wurden die 95%-Konfidenzintervalle dieser Werte errechnet. Zusätzlich wurde eine ROC-Analyse zur Beschreibung der diagnostischen Performance der Maßzahlen durchgeführt.

Die Maßzahlen wurden wie folgt definiert:

Die Sensitivität gibt den Anteil der richtig als maligne klassifizierten Nebennieren-Raumforderungen im Verhältnis zu allen malignen Nebennieren-Raumforderungen an.

Die Spezifität gibt den Anteil der richtig als benigne klassifizierten Nebennieren-Raumforderungen im Verhältnis zu den allen benignen Nebennieren-Raumforderungen an.

Der positive Vorhersagewert, auch positiver prädiktiver Wert genannt, stellt den Anteil der richtig als maligne klassifizierten Raumforderungen im Verhältnis zu allen als maligne klassifizierten Raumforderungen dar.

Der negative Vorhersagewert, auch negativer prädiktiver Wert genannt, stellt den Anteil der richtig als benigne gewerteten Raumforderungen im Verhältnis zu allen als benigne klassifizierten Raumforderungen dar.

Die Genauigkeit eines Tests gibt den Anteil der richtig klassifizierten Nebennieren-Raumforderungen an.

In dieser Analyse wurde eine ROC-Kurve (Receiver Operating Characteristic Curve), also eine Grenzwertoptimierungskurve erstellt. Die ROC-Kurve soll das Verhalten von Diagnose-Systemen analysieren und dadurch das Vermögen eines diagnostischen Tests beurteilen. Es wird für einen möglichen Parameterwert eine resultierende relative Häufigkeitsverteilung in Form von Sensitivität sowie einer Falsch-Positiv-Rate ermittelt. Für die Erstellung einer ROC-Kurve wurde das Statistikprogramm SPSS Version 15 verwendet.

5. Ergebnisbeschreibung

5.1. Studienpopulation

Insgesamt wurden 51 Patienten in die Studie eingeschlossen, davon 21 weibliche und 30 männliche.

Der jüngste Patient war zum Zeitpunkt der MRT der Nebennieren 44 Jahre, der älteste Patient 88 Jahre alt, (Mittelwert 67,1 Jahre, Standardabweichung 9,1 Jahre).

Insgesamt wiesen zehn Studienpatienten Zweit- und/ oder Dritt-Karzinome in der Anamnese auf: ein Nierenzell-Karzinom, zwei Larynx-Karzinome, zwei Mamma-Karzinome, ein Kollum-Karzinom, ein Urothel-Karzinom, ein Gastrointestinaler Stromatumor, ein Prostata-Karzinom, ein Rectum-Karzinom, eine Chronisch lymphatische Leukämie, ein Magen-Karzinom, ein malignes Melanom.

Eine Nebennieren-Raumforderung auf der ipsilateralen Seite des Lungentumors zeigte sich bei 25 Patienten. Bei 14 Patienten fand sich eine Nebennieren-Raumforderung auf der kontralateralen Seite des Lungentumors. Zwölf Patienten wiesen bilaterale Nebennierenläsionen auf.

Von den Studienpatienten mit gesichertem Lungenkarzinom hatten 39 Patienten ein nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom und zwölf ein kleinzelliges Lungenkarzinom.

In der Gruppe der häufigeren nicht-kleinzelligen Lungenkarzinome wiesen in der Histologie 15 Fälle ein Plattenepithelkarzinom und 14 Fälle ein Adenokarzinom auf.

Da die Nebennieren-Raumforderungen jeder Seite separat betrachtet wurden, konnten insgesamt 65 Nebennieren-Raumforderungen in der Magnetresonanztomographie und 41 Nebennieren-Raumforderungen in der Computertomographie dargestellt und ihr Signalverhalten bzw. CT-Dichte analysiert werden.

5.2. Ergebnisse in der MRT

Von den analysierten 65 Nebennieren-Raumforderungen waren 44 richtig negativ, 16 richtig positiv, drei falsch positiv und zwei falsch negativ.

Bei den mit MRT analysierten Nebennieren-Raumforderungen erfolgte die Sicherung der Dignität:

- bei 44 benignen Raumforderungen, die als richtig negativ deklariert wurden, war der Verlauf über mindestens 6 Monate größenkonstant,
- von den malignitätssuspekten Nebennieren-Raumforderungen, also den richtig positiv deklarierten Nebennierenveränderungen, waren 16 im Verlauf progredient, dabei auch eine Nebennieren-Raumforderung, die sich zuerst unter Zytostase regredient, im weiteren Verlauf aber progredient darstellte und deshalb auch als maligne klassifiziert wurde,
- bei einer Patientin erfolgte eine histologische Sicherung der suspekten, falsch positiven Nebennieren-Raumforderung (histologisch kein Tumornachweis),
- eine falsch positive Nebennieren-Raumforderung war größenkonstant bei PET-negativem Befund.
- eine falsch positive Nebennieren-Raumforderung zeigte keine Größenzunahme im Verlauf bei grenzwertigem Signalabfall (48 %),
- zwei maligne Raumforderungen wiesen in der MR-Bildgebung einen Signalabfall von über 50% auf und wurden als falsch negativ klassifiziert; im weiteren Verlauf waren beide Läsionen bei allgemeinem thorakalen Tumorprogress ebenfalls progredient.

5.3. Ergebnisse in der CT

In den CT-Nativuntersuchungen der Nebennieren wurden von 41 Nebennieren-Raumforderungen insgesamt 12 richtig positiv und sechs falsch positiv als maligne deklariert. Der Anteil der richtig negativ klassifizierten Raumforderungen beträgt 22, eine maligne Nebennieren-Raumforderung wurde falsch negativ als benigne klassifiziert.

Der Anteil der falsch positiven Befunde war höher als in der MRT. Zwei dieser in der CT als falsch positiv deklarierten Raumforderungen wurden auch in der MRT falsch als maligne klassifiziert. Bei einem weiteren Patienten wurden in der MRT die beiden in der CT als maligne klassifizierten Nebennieren-Raumforderungen korrekt als benigne eingestuft.

5.4. Verläufe der Nebennieren-Raumforderungen

Verlauf der als maligne klassifizierten Nebennieren-Raumforderungen in der MRT und CT

Die Nebennieren-Raumforderungen, die in der MRT und CT als maligne klassifiziert wurden, waren im Verlauf bei allgemeinem Tumorprogress größenprogredient: insgesamt bei 11 als richtig positiv klassifizierten Nebennieren-Raumforderungen auf einer Seite, bei sechs Patienten auf beiden Seiten.

Bei vier Patienten ist im Verlauf eine maligne Raumforderung der kontralateralen Seite aufgetreten. Eine als maligne klassifizierte Läsion wurde bioptiert und histologisch untersucht. Bei einer anderen Patientin war die Nebennieren-Raumforderung in der PET-CT negativ.

Eine maligne Nebennierenläsion ist im Verlauf konstant.

Verlauf der als benigne klassifizierten Nebennieren-Raumforderungen in der MRT und CT

Die in der MRT als benigne klassifizierten Nebennierenveränderungen waren im Verlauf bei 44 Nebennieren-Raumforderungen größenkonstant.

Bei zwei Patienten entstand neben einem vorbestehenden Adenom eine größenprogrediente maligne Raumforderung.

Eine als falsch positive Nebennieren-Raumforderung war größenkonstant und in der PET-CT negativ.

5.5. Bildanalysen der untersuchten Gruppen

5.5.1. Gruppe der als richtig positiv deklarierten Nebennieren-Raumforderungen

Die Nebennieren-Raumforderungen sind als maligne in der CT sowie MRT eingeschätzt und sind im Verlauf größenprogreident (siehe Fall 1, Abbildungen 4 bis 6).

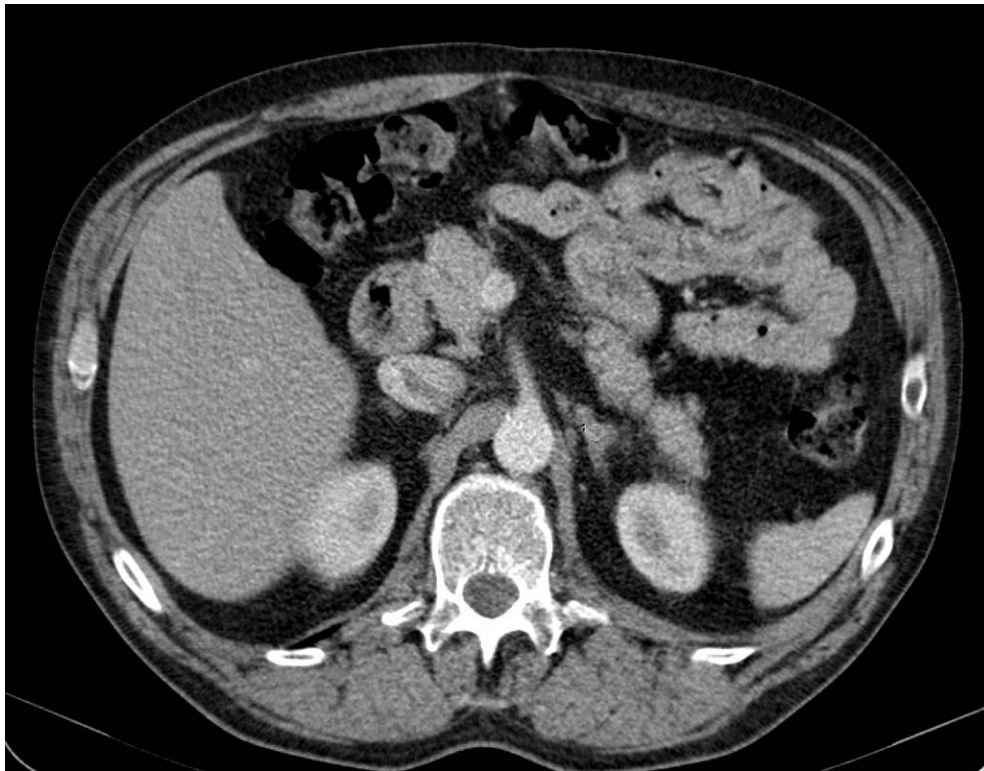


Abbildung 4: Fall 1 - Nebennieren-Raumforderung linksseitig in der KM-CT (HU um 63)

Ergebnisbeschreibung

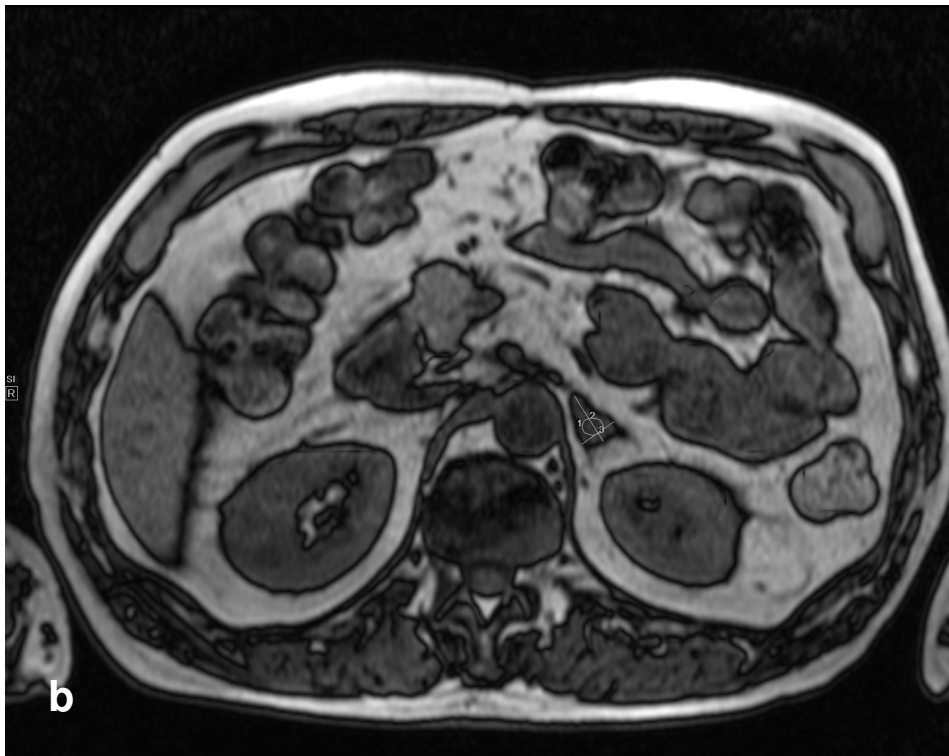
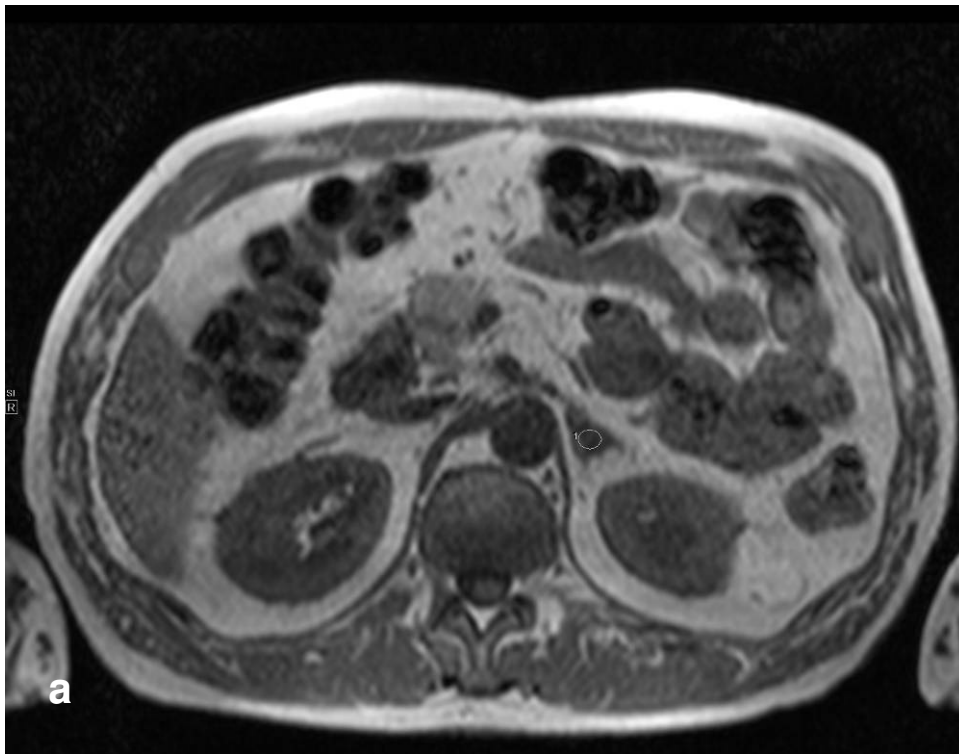


Abbildung 5 a, b: Fall 1 - Nebennieren-Raumforderung linksseitig ohne Signalabfall in der MRT

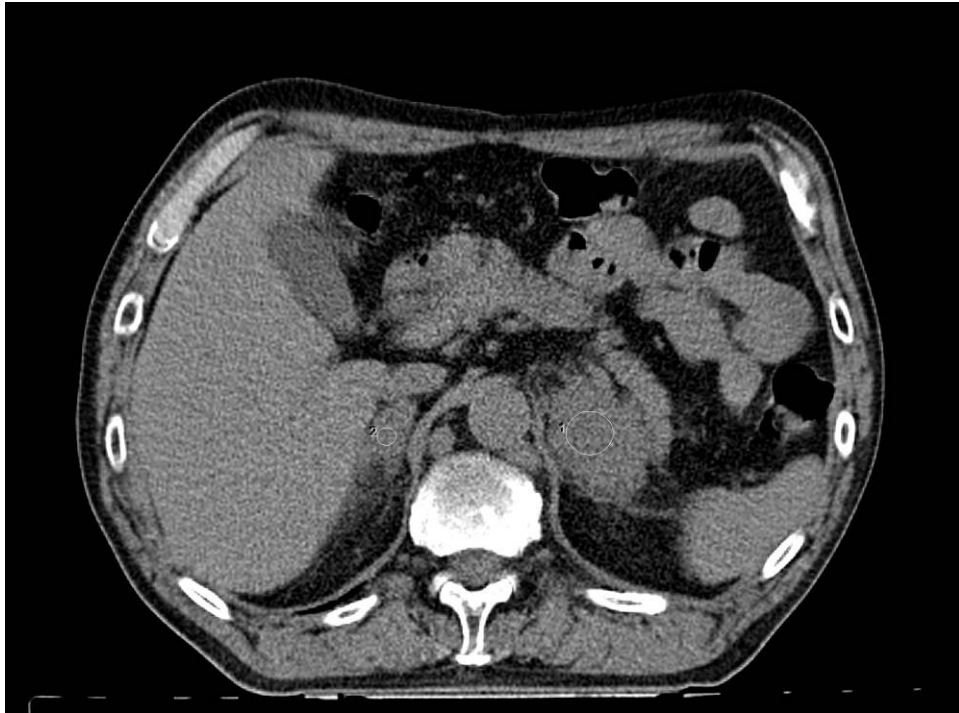


Abbildung 6: Fall 1 - Im Verlauf deutlich größenprogrediente, als richtig positiv eingeschätzte Nebennieren-Raumforderung links, neu aufgetretene maligne Nebennieren-Raumforderung rechts

5.5.2. Gruppe der als richtig negativ deklarierten Nebennieren-Raumforderung

Die Nebennieren-Raumforderungen sind als benigne in der CT sowie MRT eingeschätzt und sind im Verlauf größenkonstant (siehe Fall 2, Abbildungen 7,8).

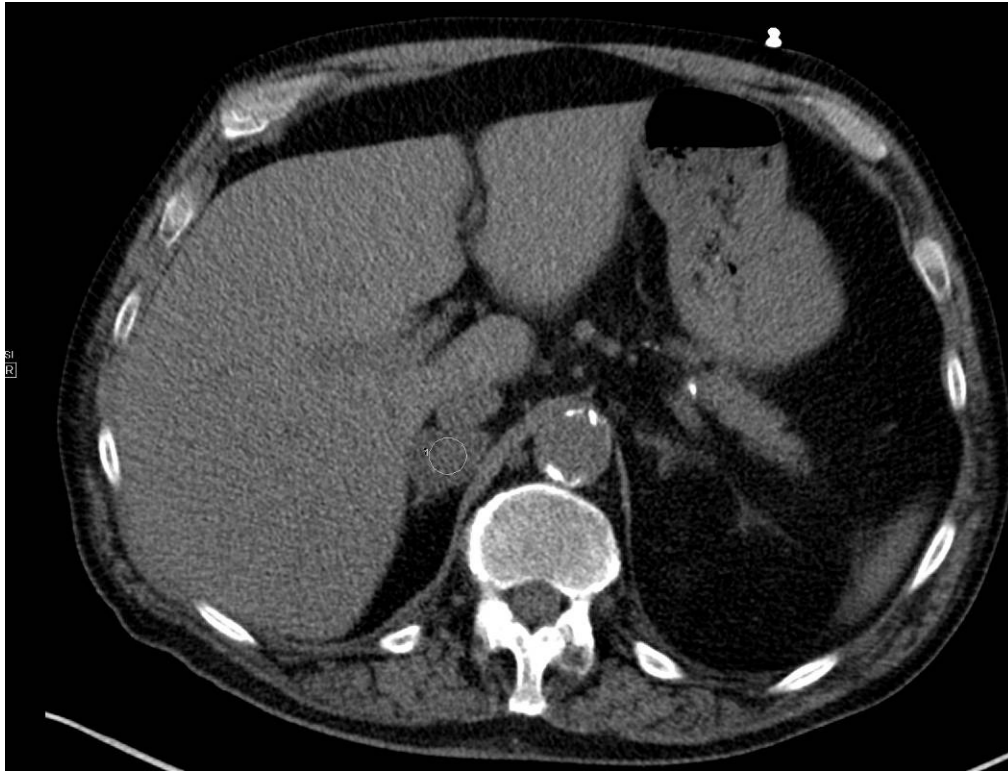


Abbildung 7: Fall 2 - Benigne Nebennieren-Raumforderung rechts in der CT nativ (HU um 9)

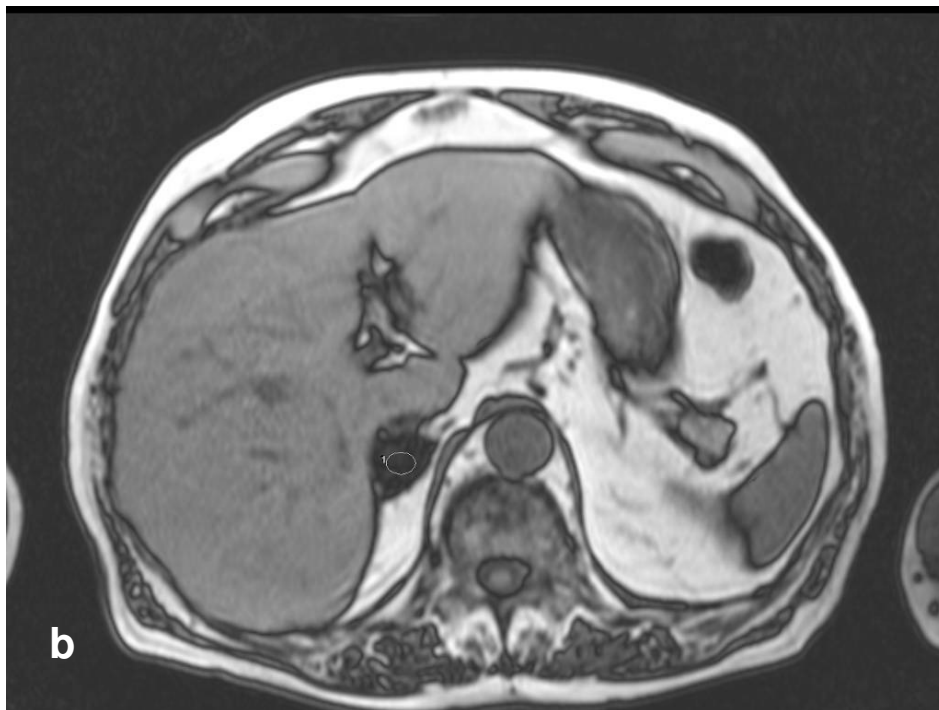
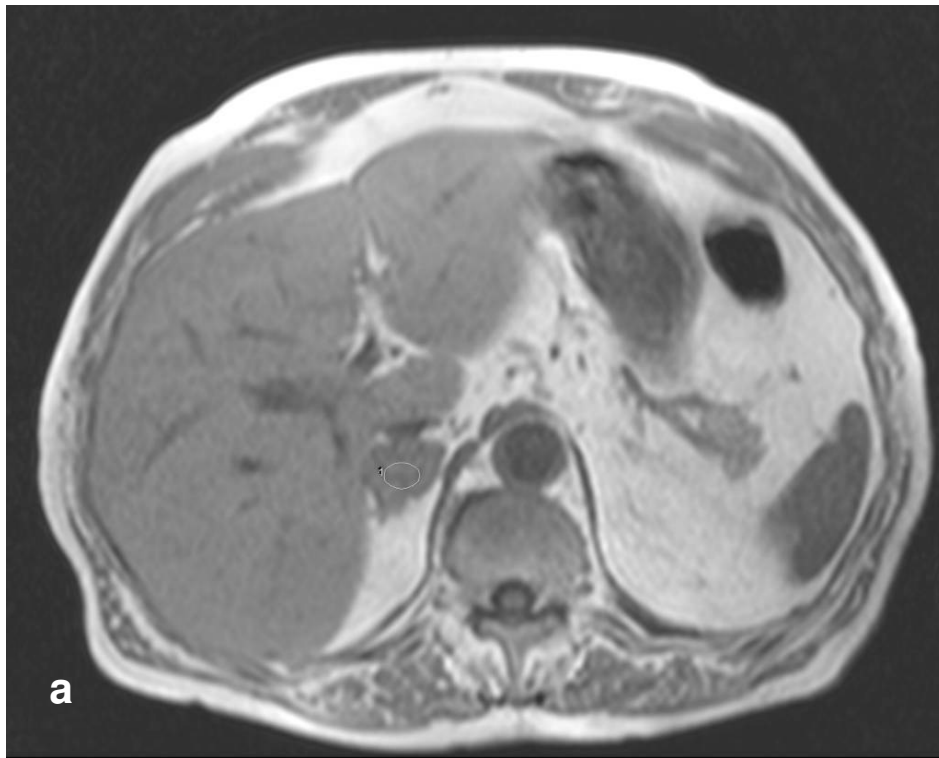


Abbildung 8 a, b: Fall 2 - Benigne Nebennieren-Raumforderung rechts in der MR (Signalabfall von 115 auf 35)

5.5.3. Problemfälle in der Einschätzung der Dignität der Nebennieren-Raumforderungen

Eine Patientin wies eine Nebennieren-Raumforderung auf, die durch eine Biopsie histologisch als benigne gesichert wurde, obwohl sie in der CT sowie MRT Kriterien für Malignität aufwies (siehe Fall 3, Abbildungen 9 bis 11).

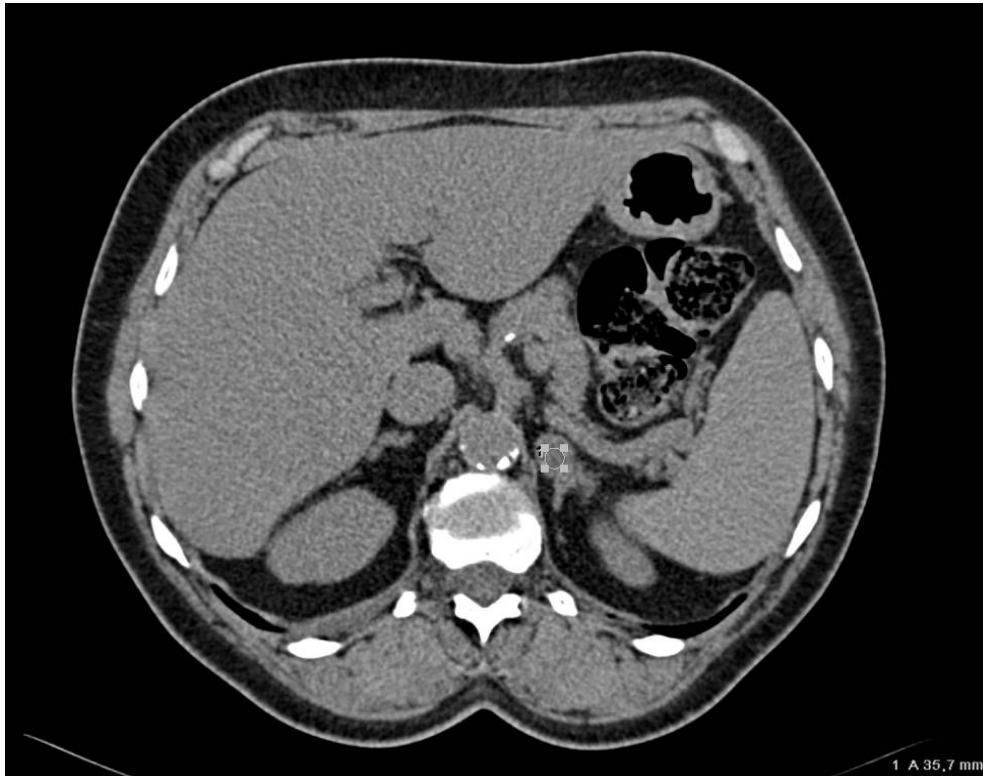


Abbildung 9: Fall 3 - Nebennieren-Raumforderung links in der CT nativ (HU um 16)

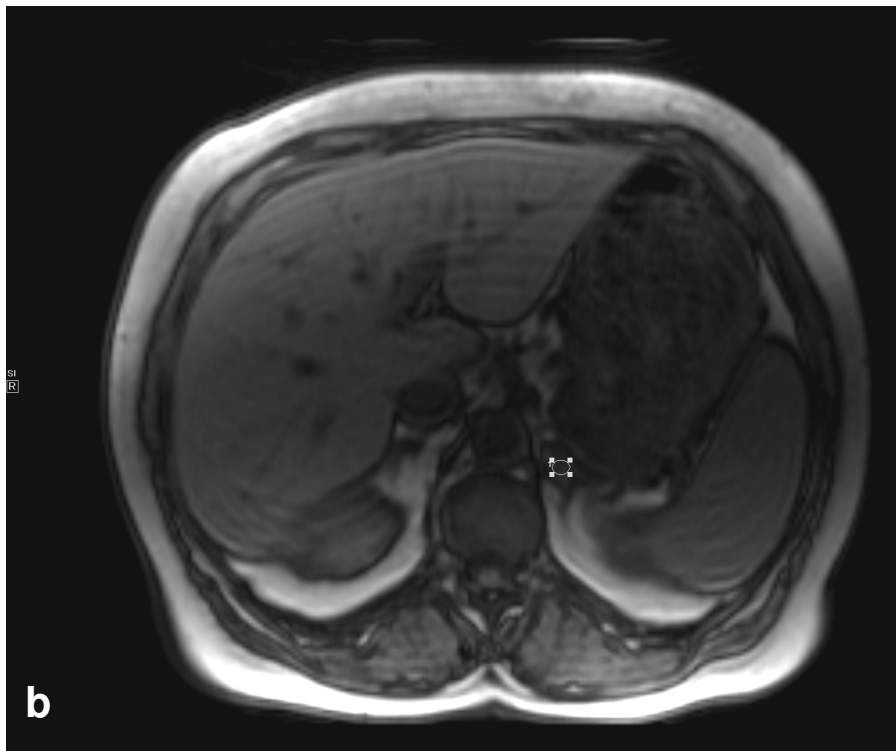
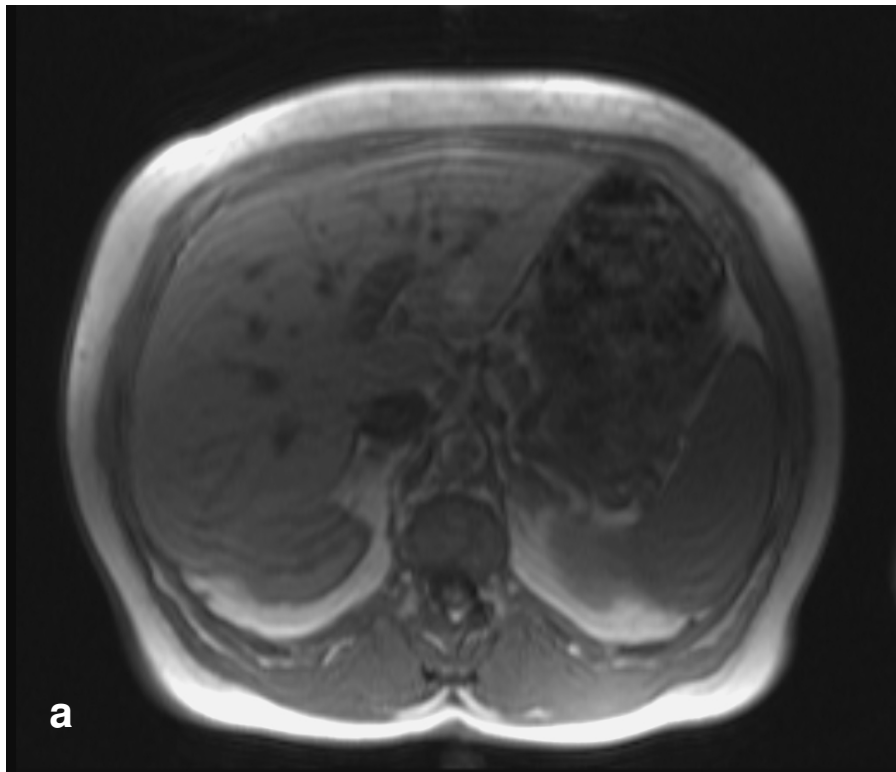


Abbildung 10 a, b: Fall 3 - Geringer Signalabfall der Nebennieren-Raumforderung linksseitig in der MRT(181 auf 116)



Abbildung 11: Fall 3 - CT-gestützte Punktion der Nebennieren-Raumforderung links, die als benigne Nebennieren-Raumforderung gesichert wurde

Ergebnisbeschreibung

Ein Patient zeigte bilaterale Nebennieren-Raumforderungen, die als benigne Nebennierenveränderungen gewertet wurden, da sie einen entsprechenden Signalabfall in der Chemical-Shift-MR-Bildgebung aufwiesen (siehe Fall 4, Abbildungen 12 bis 15). Unter Zytostase zeigten sie jedoch eine deutliche Größenprogredienz, so dass sie retrospektiv Nebennierenmetastasen entsprachen.

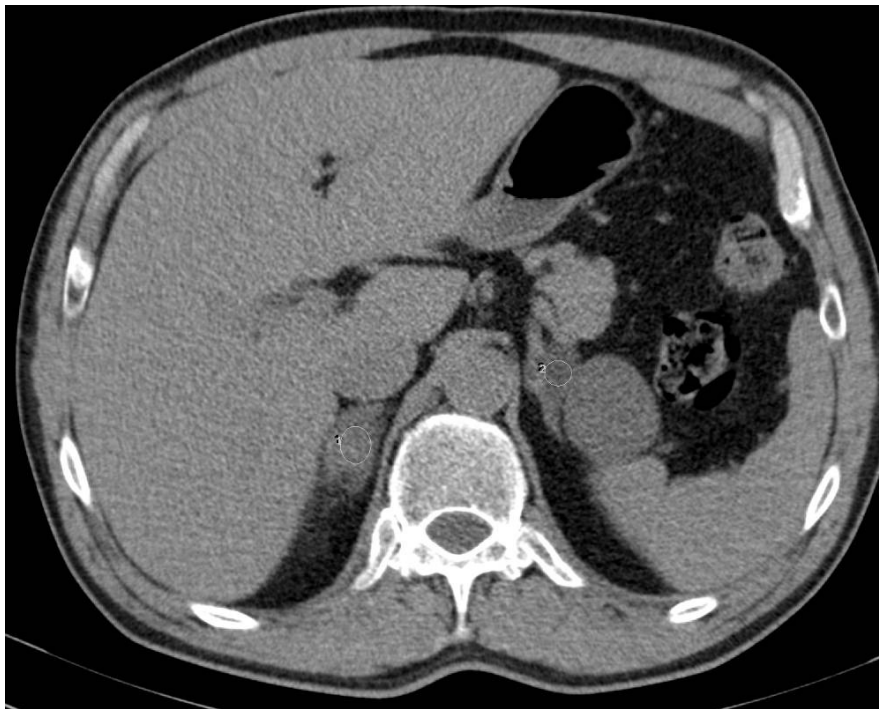


Abbildung 12: Fall 4 - Nebennieren-Raumforderungen in der CT nativ (re.: 24 HU - metastasensuskpekt, li.: 6 HU - benigne)

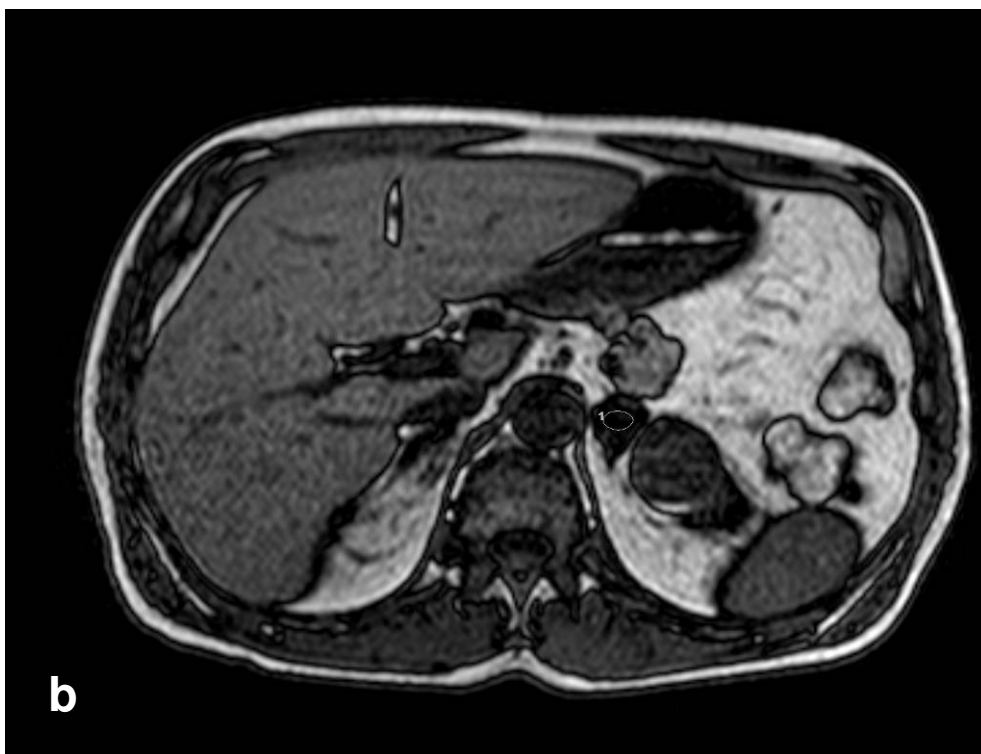
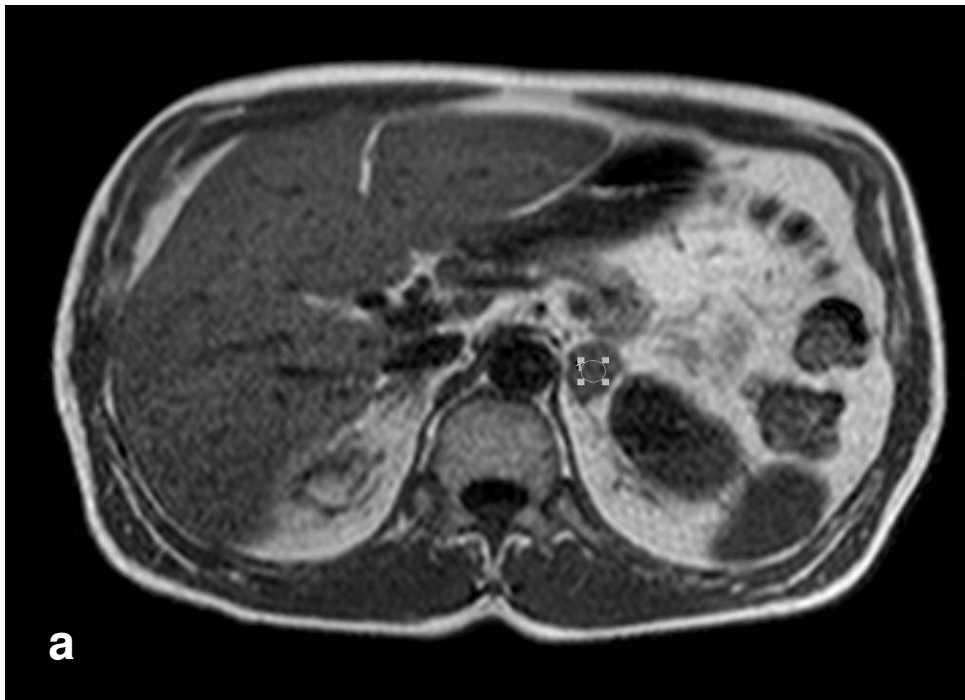


Abbildung 13 a, b: Fall 4 - MRT der Nebennieren-Raumforderung links (Signalabfall in der T1 flash 2D in-/out of-phase von 81% von 72 auf 14)

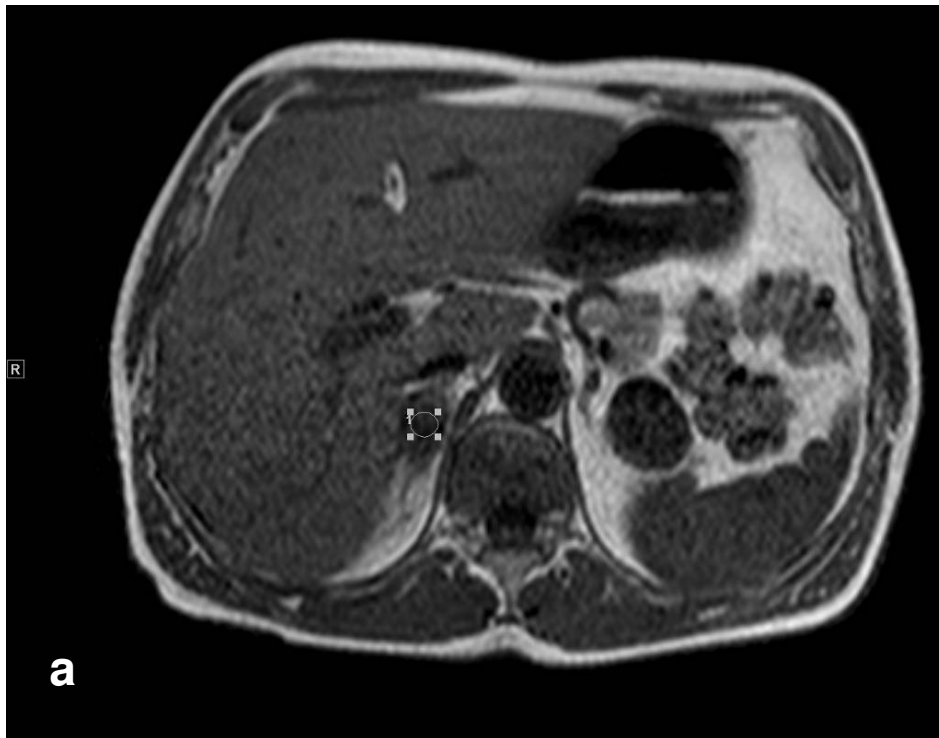


Abbildung 14 a, b: Fall 4 - Nebennieren-Raumforderung rechts in der T1 flash 2D in-/out-of-Phase ohne eindeutigen Signalabfall von 14,3% (von 42 auf 36)

Ergebnisbeschreibung

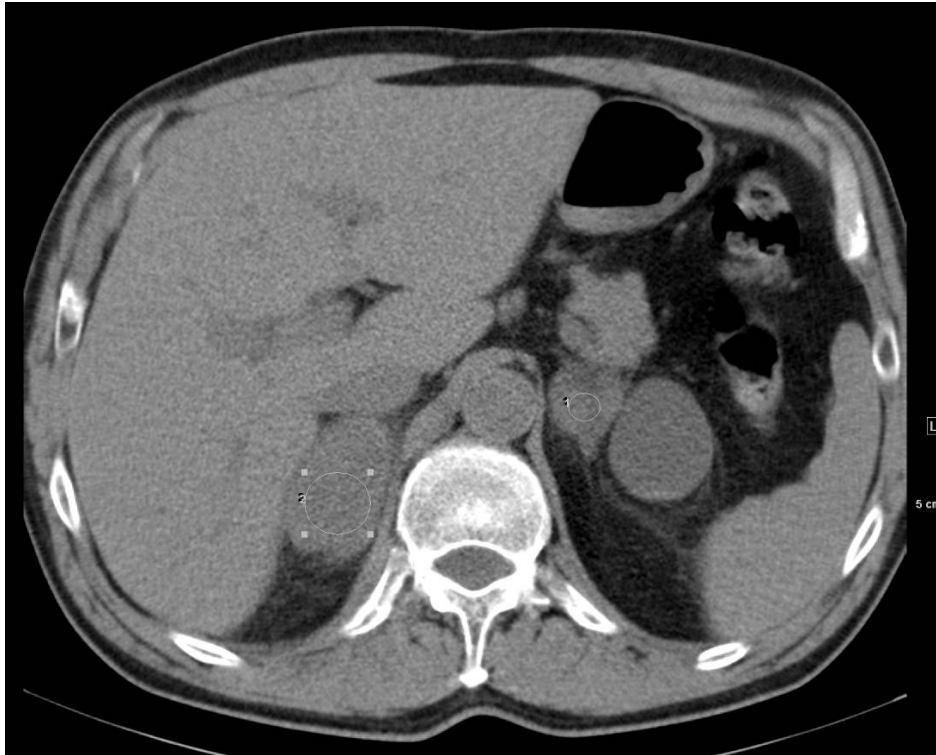


Abbildung 15 a, b: Fall 4 - Im CT-Verlauf weiterer Progress der Nebennieren-Raumforderung bilateral unter Zytostase

Ergebnisbeschreibung

Ein Patient zeigte zum Zeitpunkt der Diagnosestellung Nebennieren-Raumforderungen sowie mehrere suspekte Leberläsionen. In der MRT wurde die Nebennierenläsion rechtsseitig als benigne gewertet (Signalabfall von 50%), wobei die linksseitige Nebennierenläsion ebenfalls als benigne (Signalabfall von 65%) gewertet wurde (siehe Fall 5, Abbildungen 16 bis 21). Im Verlauf zeigte sich jedoch ein allgemeiner Progress der Tumorerkrankung mit Größenzunahme der Nebennieren-Raumforderung links sowie auch der suspekten Leberläsionen. Retrospektiv ist die linksseitige Nebennierenläsion also falsch negativ deklariert, die rechtsseitige korrekt als richtig negativ.



Abbildung 16: Fall 5 - Homogene Nebennieren-Raumforderung rechts in der CT mit KM (re. 30 HU) sowie mehrere suspekte Leberläsionen

Ergebnisbeschreibung

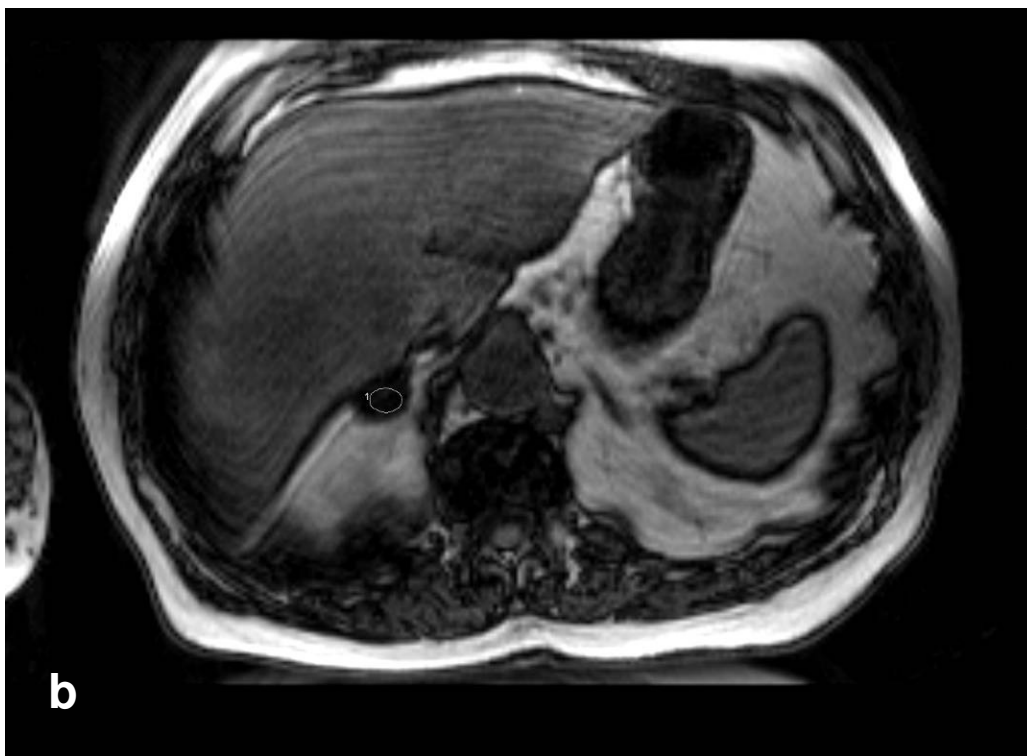
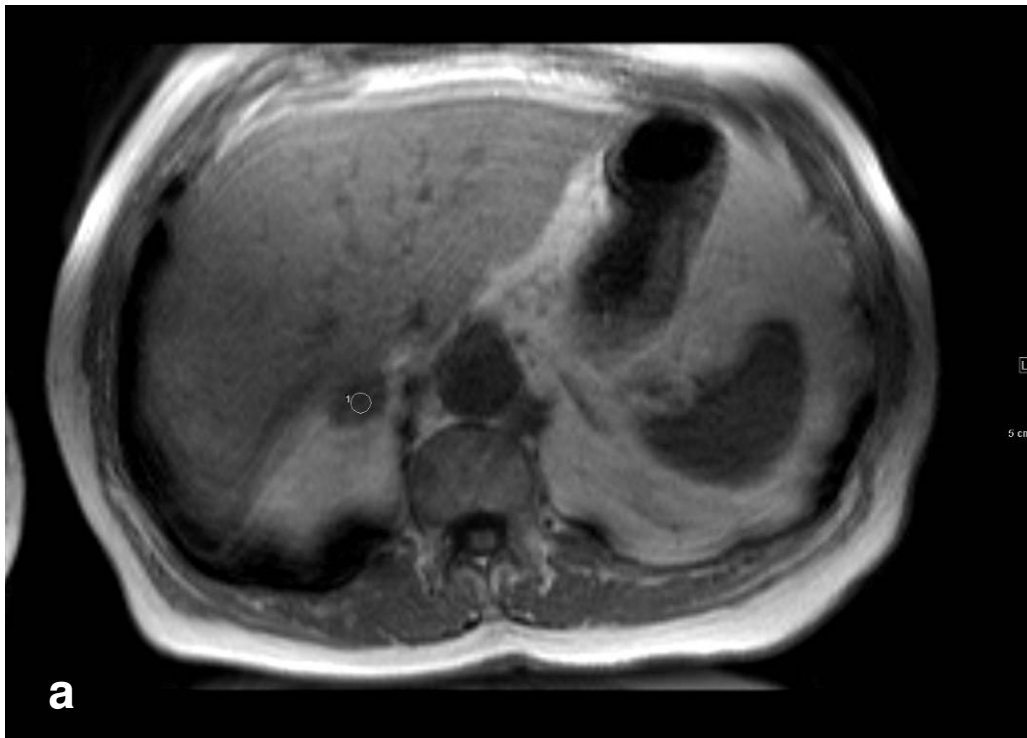


Abbildung 17 a, b: Fall 5 - Nebennieren-Raumforderung rechts mit Signalabfall von 50% in der MRT



Abbildung 18: Fall 5 - Im Verlauf größenkonstante homogene Nebennieren-Raumforderung rechts in der CT

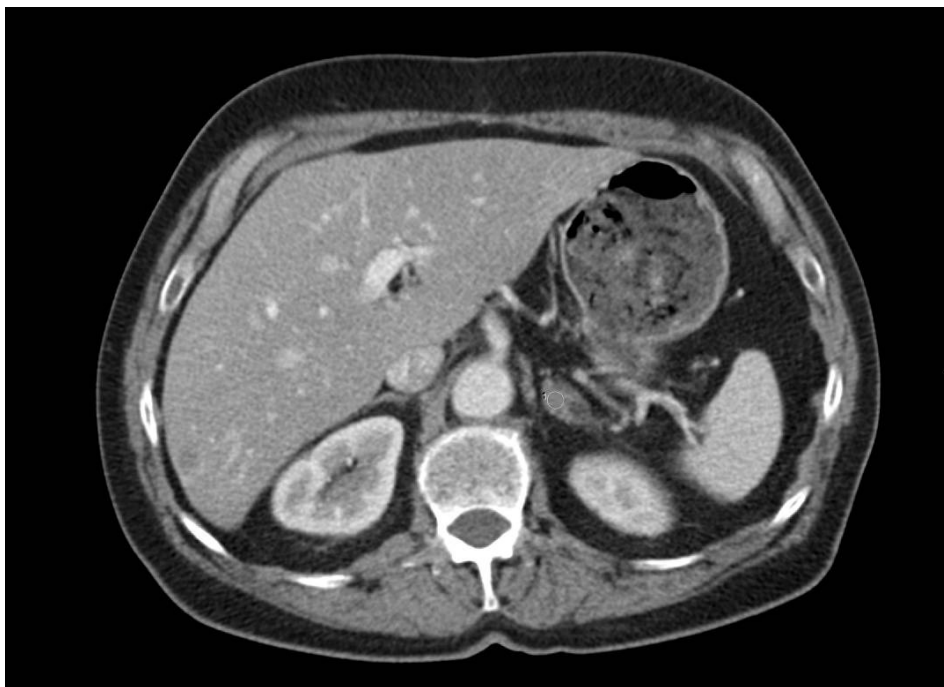


Abbildung 19: Fall 5 - Nebennieren-Raumforderung links in der CT (HU von 45)

Ergebnisbeschreibung

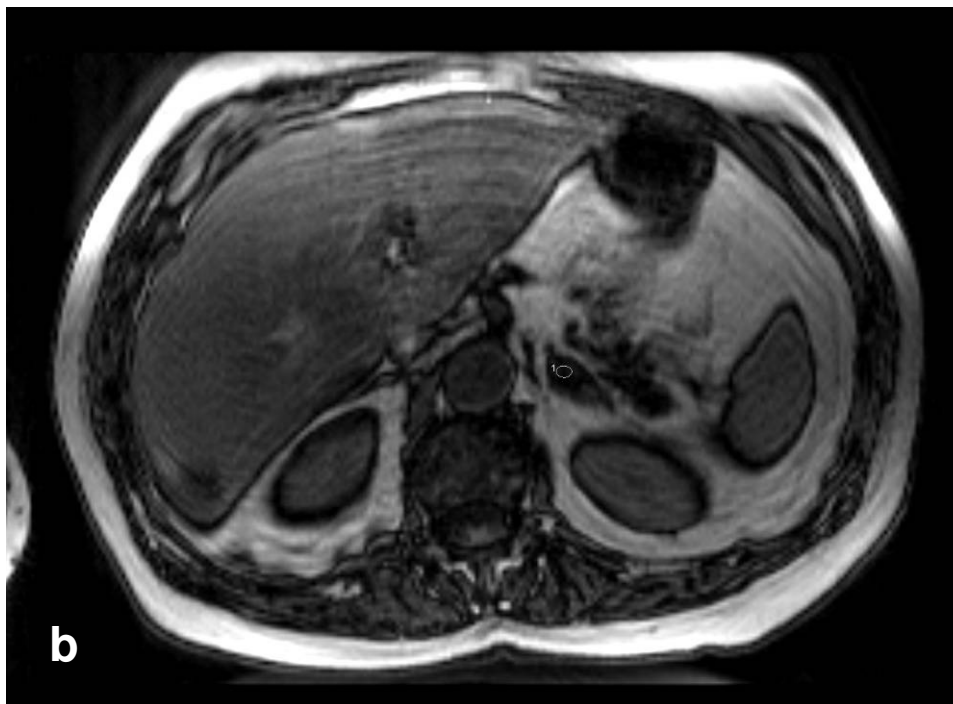
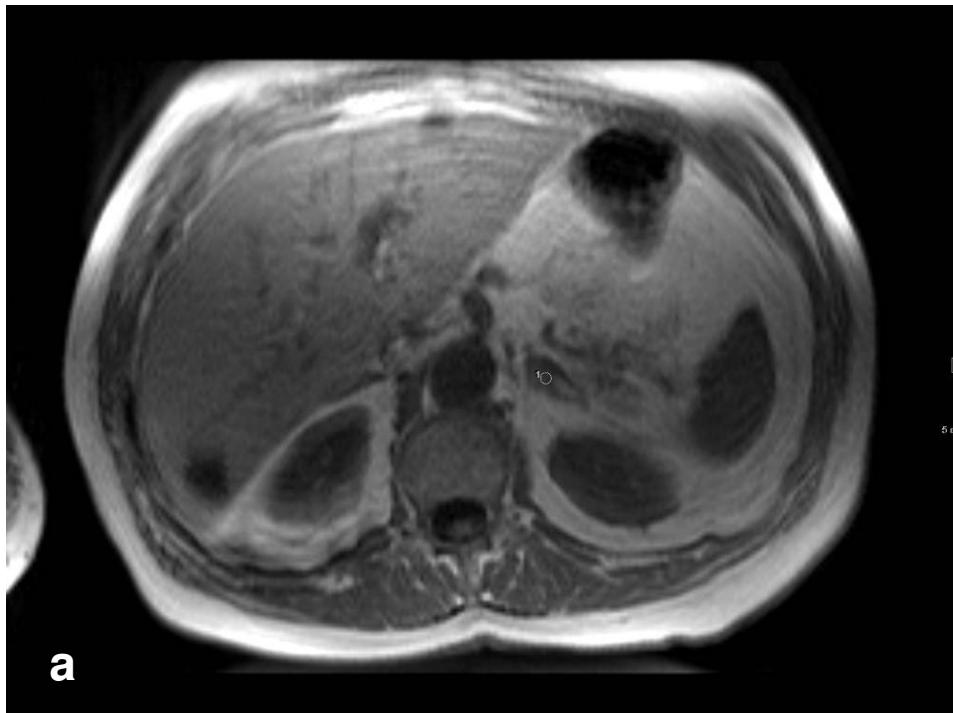


Abbildung 20 a, b: Fall 5 - Nebennieren-Raumforderung links in der MRT mit Signalabfall von 65%-als benigne gewertet



Abbildung 21: Fall 5 - Inhomogene Nebennieren-Raumforderung links in der CT- als falsch negativ gewertet, im Verlauf jedoch größenprogrediente Nebennieren-Raumforderung links sowie progrediente Lebermetastasen

Bei einer Patientin wurde die inhomogene Nebennieren-Raumforderung links in der MRT ohne Signalabfall und in der CT nativ hypodens (zwölf HU) als falsch positiv deklariert (siehe Fall 6, Abbildungen 22 bis 24). In der PET-CT ist diese Raumforderung PET-negativ. Die Tumorformel des nicht-kleinzelligen Lungentumors war T1N2M0, so dass bei dieser Patientin der Primärtumor durch eine Oberlappen-Resektion entfernt werden konnte.

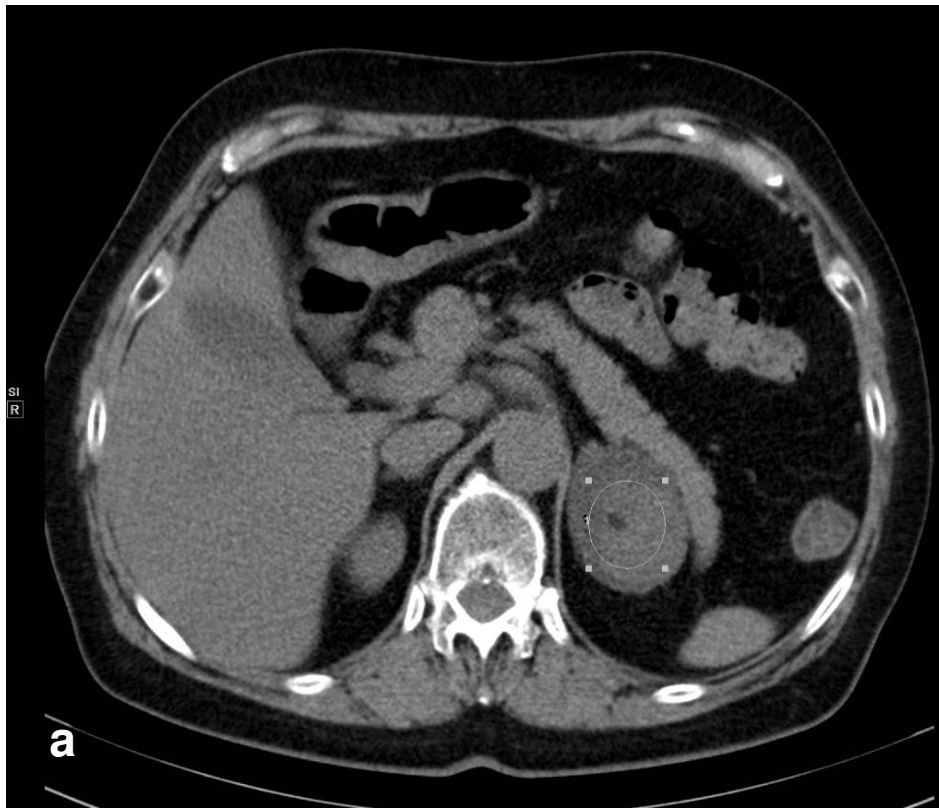


Abbildung 22 a, b: Fall 6 - CT der inhomogenen, hypodensen Nebennieren-Raumforderung li.- 12 HU nativ (a) sowie nach KM-Gabe (b)

Ergebnisbeschreibung

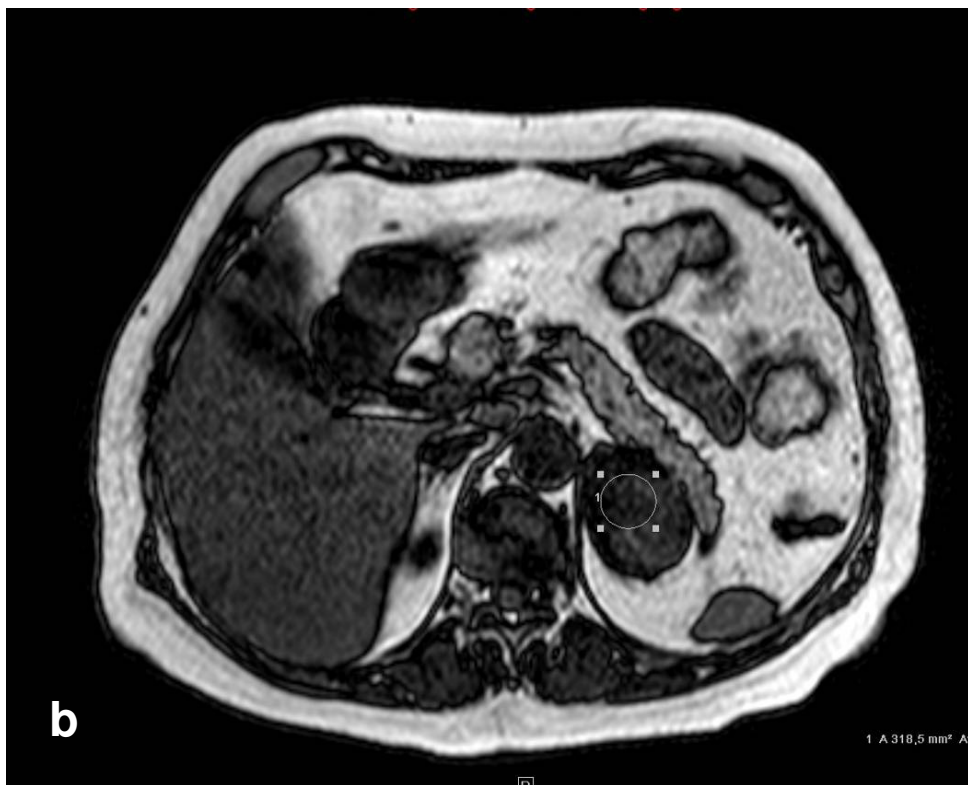
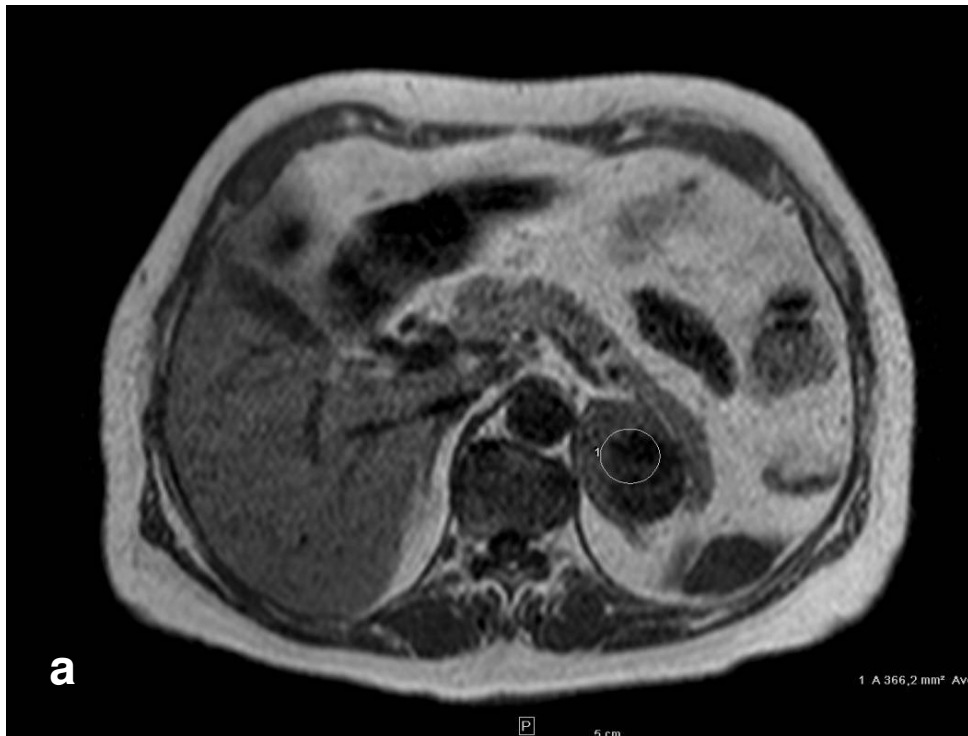


Abbildung 23 a, b: Fall 6 - Inhomogene Raumforderung ohne größeren Signalabfall in der MRT

Ergebnisbeschreibung

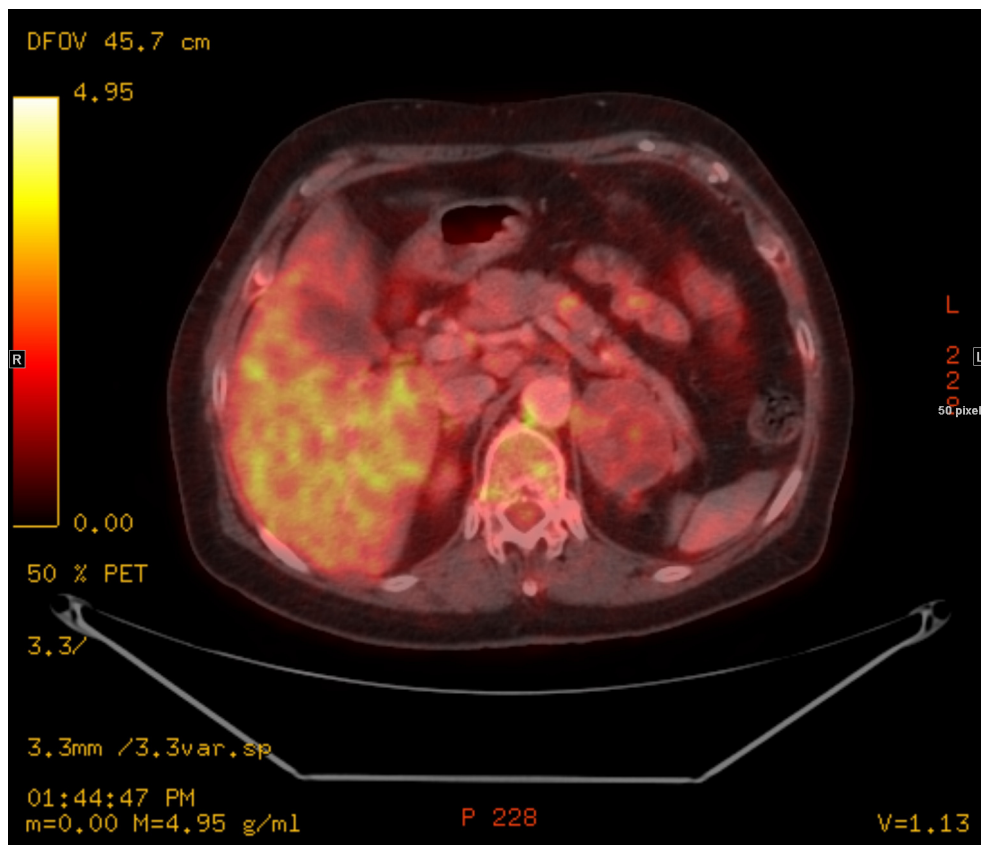


Abbildung 24: Fall 6 - PET-negative Nebennierenvergrößerung links- als benigne Läsion gewertet DD Myelolipom, keine histologische Sicherung erfolgt

5.6. Kontingenztafeln

Die Testergebnisse der Magnetresonanztomographie sind in Tabelle 1 und die der Computertomographie in Tabelle 2 dargestellt. Dabei ist ein höherer Anteil falsch positiver Befunde in der CT im Vergleich zur MRT festzustellen (14,6% versus 4,6%). Die resultierenden statistischen Maßzahlen sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Tabelle 1: Kontingenztafel für die Messungen in der MRT

Test auf Malignität	maligne Raumforderungen	benigne Raumforderungen	Summe
positiver Test	16 (24,6%)	3 (4,6%)	19
negativer Test	2 (3%)	44 (67,7%)	46
Summe	18	47	65

Tabelle 2: Kontingenztafel für die Messungen in der CT

Test auf Malignität	maligne Raumforderungen	benigne Raumforderungen	Summe
positiver Test	12 (29,2%)	6 (14,6%)	18
negativer Test	1 (2,4%)	22 (53,6%)	23
Summe	13	28	41

5.7. Vergleich des MRT- sowie CT- Verfahrens hinsichtlich der statistischen Maßzahlen

Tabelle 3: Vergleich des MRT- sowie CT- Verfahrens hinsichtlich der statistischen Maßzahlen

Maßzahlen in % mit 95%-Konfidenzintervall	MRT-Verfahren =65 Raumforderungen	CT-Verfahren =41 Raumforderungen
Sensitivität	88,9% (81,1-96,5%)	92,3% (84,1-100,5%)
Spezifität	93,6% (87,6-99,6)	78,6% (66-91,2%)
Positiver prädiktiver Wert	84,2% (75,3-93,1%)	66,6% (52,2- 81%)
Negativer prädiktiver Wert	95,7% (90,8-100,6%)	95,6% (89,3- 102%)
Genauigkeit	92,3% (85,8-98,8%)	82,9% (71,4-94%)

Die Häufigkeitsverteilung der CT-Dichte benigner und maligner Läsionen in der Nativ-CT ist in Diagramm 1 dargestellt. Analog dazu ist die Häufigkeitsverteilung des Signalabfalls in der Chemical-Shift-MR-Bildgebung in Diagramm 2 dargestellt.

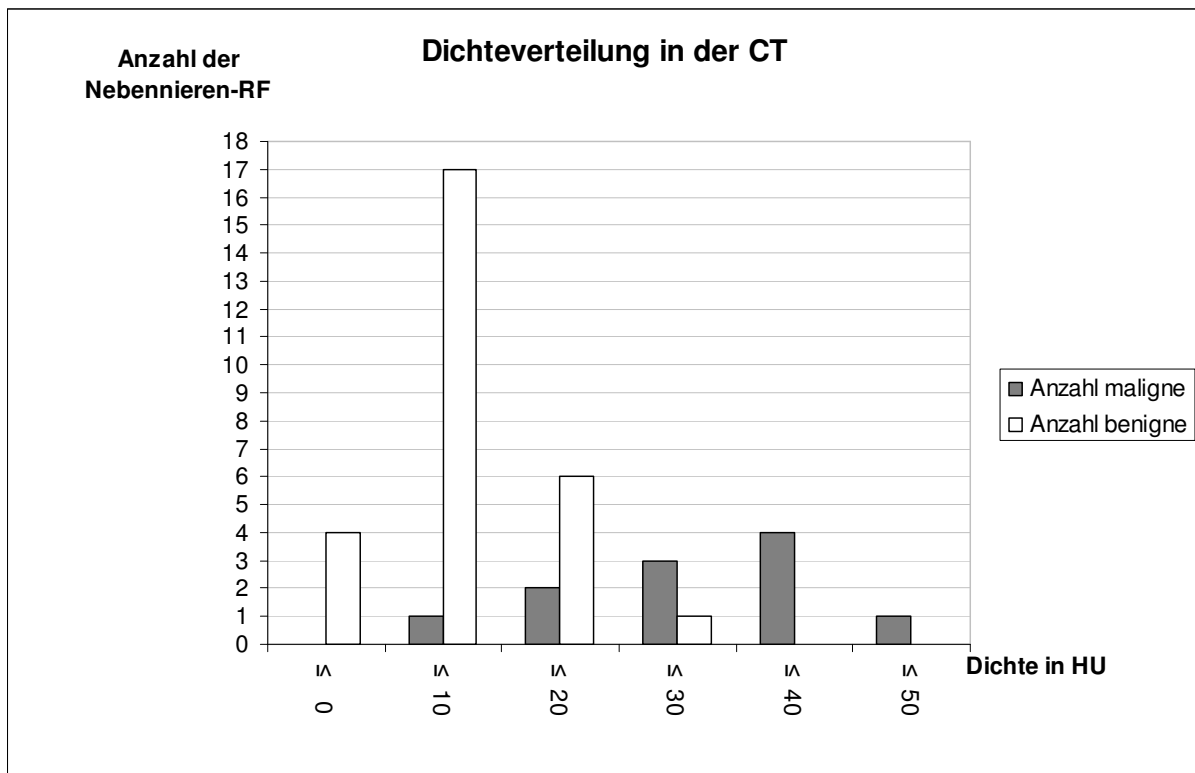


Diagramm 1: graphische Darstellung der Dichteverteilung der Nebennieren-Raumforderungen in der CT

Ergebnisbeschreibung

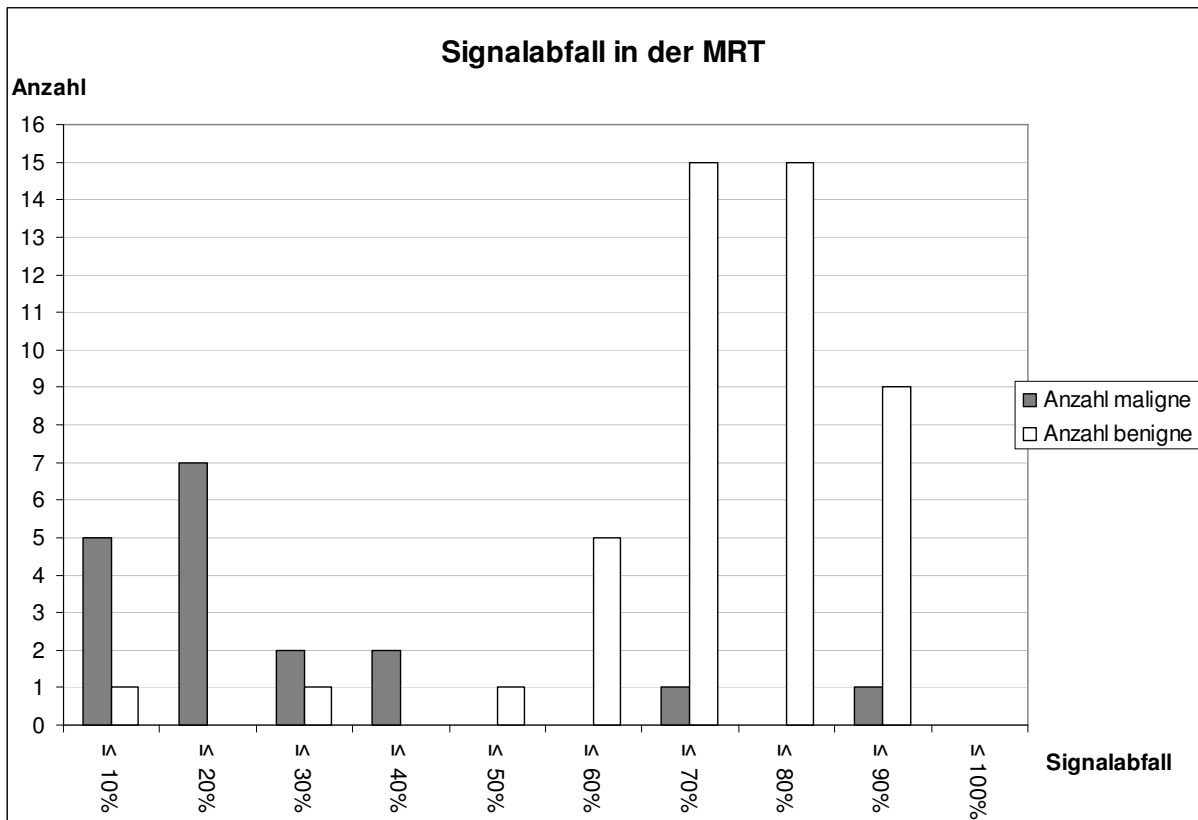


Diagramm 2: graphische Darstellung des Signalabfalles der Nebennieren-Raumforderungen in der MRT

5.8. ROC-Analyse

Anhand der Häufigkeitsverteilung der CT-Dichte bzw. des Signalabfalls in der Chemical-Shift-MRT lässt sich eine ROC-Analyse zur Trennschärfe der Verfahren durchführen. Diese ist in den Diagrammen 3 und 4 dargestellt.

MRT

Die Sensitivität betrug in der ROC-Analyse bei 50% Signalabfall 89% und die Spezifität zwischen 91,5%- 93,6%. Die Fläche unter der Kurve beträgt in der Analyse 0,913; 95%-Konfidenzintervall (0,815-1,01).

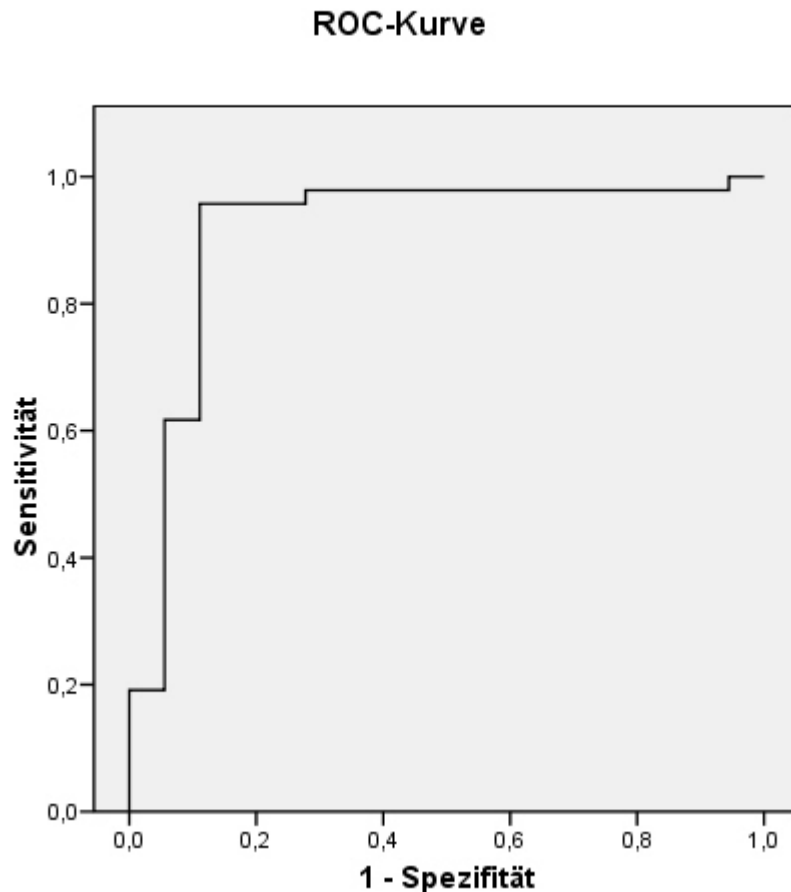
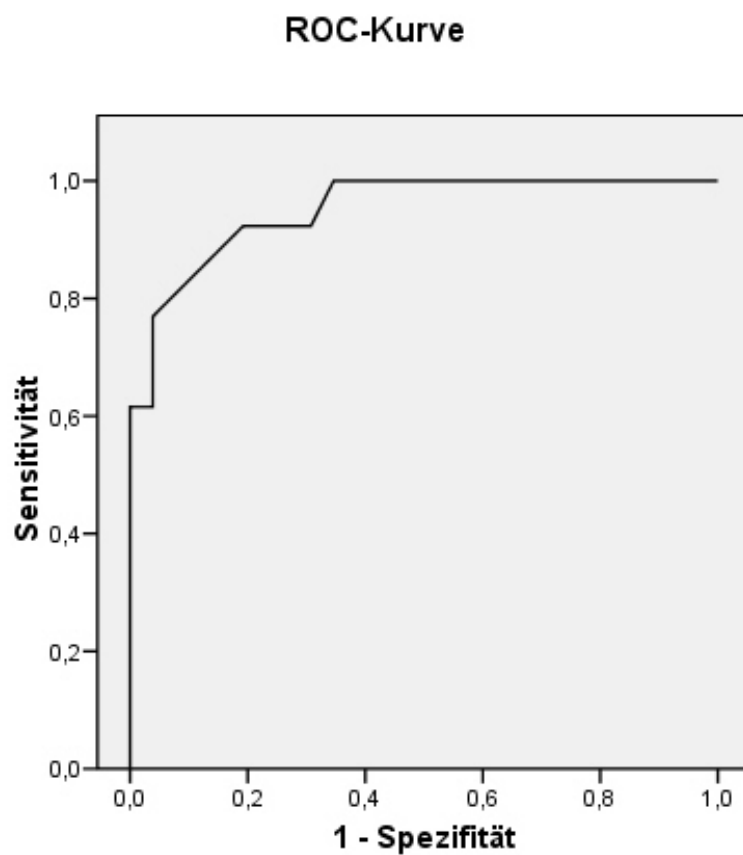


Diagramm 3: ROC- Analyse für die MRT

CT

Die Fläche unter der Kurve beträgt in der Analyse 0,951; 95%-Konfidenzintervall (0,88-1,01).



Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen.

Diagramm 4: ROC-Analyse für die CT

6. Diskussion

6.1. Häufigkeit von benignen und malignen Nebennieren-Raumforderungen

Patienten mit gesichertem Lungenkarzinom stellen ein Hochrisikokollektiv dar, da eine hämatogene Metastasierung insbesondere in die Nebennieren sehr häufig ist.

Andererseits sind benigne Nebennieren-Raumforderungen extrem häufig und werden oft als Zufallsbefund detektiert (Kloos et al. 1995, Prinz et al. 1982, Bovio et al. 2006). Es besteht eine steigende Prävalenz von Nebennieren-Raumforderungen mit zunehmendem Alter (im Durchschnitt 4,4 %). Inzidentalome treten in einem Alter von unter 30 Jahren mit einer Prävalenz von 1 % auf, in einem Alter von über 70 Jahren mit über 7%.

Nebennieren-Raumforderungen sind in der Normalbevölkerung mit bis zu 87% überwiegend benigne (Kasperlik-Zaluska et al. 2008), nur 5 bis 13% der Nebennieren-Raumforderungen sind maligne (Mantero et al. 2000, Young et al. 2000, Kasperlik-Zaluska et al. 2008, Grumbach et al. 2003). Die meisten dieser benignen Nebennieren-Raumforderungen sind hormoninaktiv.

In der Metaanalyse von 13 klinischen Inzidentalomstudien aus dem Jahre 2000 (Young et al. 2000) zeigte sich eine Häufigkeit von hormoninaktiven Nebennierenadenomen von 82,4 %, die Häufigkeit von malignen Läsionen ist deutlich geringer (4,7% Nebennierenrindenzellkarzinome, 2,5% Nebennierenmetastasen). In der retrospektiven Multicenterstudie von Mantero et al. wurde von insgesamt 1004 Fällen bei 380 Patienten eine Adrenalektomie durchgeführt. Auch hier lagen häufiger benigne Nebennierenveränderungen vor (52% Adenome, 11% Phäochromozytome, 12% adrenocorticale Karzinome). Die Patienten mit einem Nebennierenkarzinom waren signifikant jünger. Ein Schwellenwert von vier Zentimetern wies die beste Trennschärfe für die Differenzierung von benignen und malignen Nebennieren-Raumforderungen anhand der Größe auf (Sensitivität 93%). Die Autopsiestudien von Kloos et al. 1995 belegten ebenfalls, dass eher benigne Nebennierenveränderungen wie noduläre Hyperplasien (7 bis 17%), Myelolipome (7 bis 15%), Zysten (4 bis 22%) und andere Entitäten vorlagen.

Favia untersuchte 158 Patienten mit einer Nebennierenvergrößerung von mehr als zwei Zentimetern, wobei sich 68 Patienten einer Adrenalektomie unterzogen aufgrund

- eines auffälligen CT, MRT,
- keinen Uptake in der 75-SE- NP59-Szintigraphie,
- Größenzunahme von mehr als einem Zentimeter,
- bekannter subklinischer endokrinologischer Überfunktion,
- Tumorgröße von mehr als fünf Zentimetern,
- Ergebnis der Feinnadelpunktion ist maligne.

Er verglich die Sensitivität und Spezifität der einzelnen Verfahren. In der Histologie bestätigten sich 57,4% Adenome, 29,4% Nonadenome (15 adrenocorticale Karzinome, drei Metastasen, drei maligne Phäochromozytome). Die Feinnadelbiopsie wies jeweils 100% in der Spezifität und Sensitivität auf, wobei die Selection bias eine wichtige Rolle spielt, da nur die eindeutig suspekten Nebennieren-Raumforderungen operiert wurden. Lumachi et al. 2001 betrachtete die statistischen Maßzahlen in einem Kollektiv von Patienten mit einer malignen Grunderkrankung und erhielt ähnliche Werte für die Feinnadelbiopsie. Es wurden die Ergebnisse in der CT und MRT mit der Feinnadelbiopsie von 68 Patienten verglichen. Mit 78% war der überwiegende Anteil der Nebennierenläsionen benigne, 22 % waren maligne (16,2% Primärtumore; 5,9% Metastasen eines unbekanntes Primums).

Wenn keine Operabilität vorlag und weitere Verlaufskontrollen durchgeführt worden sind, kann man in den folgenden Monaten auch die Dignität durch Größenprogredienz oder Größenregredienz stellen. Bilbey et al. konnten 1995 in seiner Studie den Vorteil einer Verlaufskontrolle in einem Normalkollektiv herausstellen.

In den Autopsiestudien fanden sich im Vergleich zu klinischen Studien häufiger benigne Raumforderungen, da hier keine klinische Symptomatik vorhanden war und damit auch keine Indikation für eine bildgebende Diagnostik vorlag.

In dem von Bovio 2006 untersuchten Kollektiv von Patienten zum Screening eines Lungenkarzinomes im CT Thorax zeigten von 520 Patienten nur 23 eine Nebennieren-Raumforderung. Es wurde nur eine Läsion als Metastase klassifiziert, des Weiteren 21 Adenome und ein Myelolipom.

Im allgemeinen onkologischen Krankengut, das keinem Hochrisikokollektiv entsprach, sind die Ergebnisse uneinheitlich. Bei Engelke et al. 2007 überwogen ebenfalls der Anteil nicht maligner adrener Raumforderungen. Lenert hingegen untersuchte bei 81 Patienten mit einer Nebennieren-Raumforderung in einem Review eines Kollektivs (diagnostizierte oder in der Anamnese vorliegende maligne Grunderkrankung) die Histologie nach durchgeführter Adrenalektomie und fand häufiger maligne Nebennierenvergrößerungen (52% Metastasen) und 48% andere Läsionen wie 19 Phäochromozytome, 13 Adenome, drei adrenocorticale Karzinome, zwei Ganglioneurome, zwei noduläre Hyperplasien.

Lam et al. hatten in seinem Review im Jahre 2002 (Daten aus Autopsiestudien, Adrenalektomien, Feinnadelpunktionen) 464 Patienten, insbesondere mit Nebennierenmetastasen über einen Zeitraum von 30 Jahren ausgewertet. Hierbei zeigte sich ein großer Anteil von Nebennierenmetastasen eines Lungenkarzinomes (35% der Nebennierenmetastasen). Auch wurde eine geringe Präferenz von Nebennierenmetastasen eines Adenokarzinomes (56%) gegenüber anderen Histologien beobachtet.

Zusammenfassend sind in einer Normalpopulation auftretende Nebennieren-Raumforderungen ganz überwiegend benigne, während bei onkologischen Patienten häufiger maligne Raumforderungen vorhanden waren. Daten zu einer Hochrisikopopulation wie Lungenkarzinompatienten lagen zum Zeitpunkt der Literaturrecherche kaum vor. Ein historischer Review (Lam et al., 2002) belegte eine höhere Prävalenz maligner Nebennieren-Raumforderungen bei Patienten mit Lungenkarzinomen.

6.2. Differenzialdiagnostische Wertigkeit radiologischer Verfahren

Anhand der ermittelten Daten zu falsch positiven und falsch negativen Befunden sind beide Verfahren, die CT und die MRT, im Hinblick auf ihre falsch negativen Befunde gleichwertig. Jedoch wies die CT eine deutlich höhere Rate falsch positiver Befunde auf, so dass in der MRT noch einige der in der CT falsch positiven Nebennieren-Raumforderungen richtig als benigne klassifiziert werden konnten.

Der Vorteil der MRT lag darin, dass einige der falsch positiven Läsionen der CT letztendlich aufgrund ihres Fettgehaltes doch als benigne klassifiziert wurden. In der publizierten Literatur wurde durch mehrere Studien eine CT-Dichte von unter zehn Hounsfield Units als Grenze für fetthaltige, also hochwahrscheinlich benigne Läsionen wie Adenome etabliert (Fassnacht et al. 2004, Caoili et al. 2002, Korobkin et al. 1996, Lee et al. 1991, Singer et al. 1994, Song et al. 2007, Mayo-Smith et al. 2001). Auch in einer Metaanalyse von Boland et al. (1998) konnte nachgewiesen werden, dass ein Schwellenwert von zehn Hounsfield Units die beste Trennschärfe aufweist. Die Schwächungswerte sind abhängig von der Studienpopulation (Lee et al. 1991). Lee hat in seiner retrospektiven Studie die Gewichtung von der Schwächung der Raumforderung in der CT im Vergleich zur Größe der Nebenniere als Kriterium bei 55 Patienten mit insgesamt 66 Nebennierentumoren in einem Hochrisikokollektiv herausgearbeitet. Bei 45 dieser Patienten war ein Primärtumor bekannt.

Der Schwellenwert von zehn Hounsfield Units Schwächung in der Nativ-CT zeigte das beste Verhältnis von Sensitivität zu Spezifität. Hamrahian et al. (2005) verwendeten in ihrer Studie ebenfalls einen Schwellenwert von zehn Hounsfield Units in der CT, wobei sie den Verlauf von 290 Patienten mit 229 Nebennierenentfernungen über einen Zeitraum von fünf Jahren verfolgten. Insbesondere in der CT sind der Schwellenwert und die Größe sowie die Kombination beider Kriterien in der Differenzierung der Benignität versus Malignität untersucht worden.

Da Adenome auch einen geringeren intrazytoplasmatischen Fettgehalt aufweisen können, sind damit falsch positive Befunde in der CT möglich und somit ist die Dignität nicht eindeutig verlässlich bestimmbar (Lee et al. 1991, Singer et al. 1994, Korobkin et al. 1996, Outwater et al. 1996, Szolar et al. 1997, Bilbey et al. 1995).

In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass für die Diagnose einer benignen Nebennierenläsion wie eines Adenomes eine hohe Sensitivität (60-89%) und eine hohe Spezifität (92-100%) erreicht werden kann. Für die nicht eindeutigen Befunde, eingeschlossen die als falsch positiv deklarierten Adenome mit niedrigem Fettgehalt, wird eine MRT mit chemical-shift-imaging durchgeführt. Wenn ein hoher Fettgehalt in den Nebennierenläsionen vorhanden ist, kommt natürlich auch in diesem Verfahren der Fettanteil zum Tragen, da auf dieser morphologischen Grundlage die Diagnosefindung beruht. Diese Methode der Chemical-Shift-Messung in der MRT weist etwas verlässlichere Sensitivitäten und Spezifitäten auf (Outwater et al. 1996).

Die Differenzierung der Dignität von Nebennieren-Raumforderungen (Adenome versus Metastasen) mittels CS-MRT basiert auf dem gleichen Prinzip der Gegenphase-MR-Bildgebung wie bei der Differenzierung von Adenomen, Phäochromozytomen sowie anderen Entitäten (Blake et al. 2004). Es werden bis zu 65% der Phäochromozytome bei atypisch niedrigen Signalintensitäten in der T2w korrekt klassifiziert (Blake et al. 2004). In den letzten Jahren wurde die Exaktheit der Chemical-Shift-Bildgebung für die Diagnostik von Phäochromozytomen angezweifelt und intensiv diskutiert (Blake et al. 2004, Intenzo et al. 2007). Die meisten Phäochromozytome weisen in der nativen CT Schwächungswerte von mehr als zehn Hounsfield Units auf. Es sind jedoch auch einige Läsionen mit einem hohen Fettanteil nachweisbar und werden somit fälschlicherweise als Nebennierenadenom und nicht als Phäochromozytom klassifiziert (Blake et al. 2004).

Probleme in der Differenzierung ergeben sich auch bei anderen benignen Entitäten ohne eindeutigen Signalabfall. In der vorliegenden Studie ist dieser Fall einer falsch positiv deklarierten Nebennieren-Raumforderung aufgetreten. Hier ist differentialdiagnostisch ein Myelolipom linksseitig in Betracht zu ziehen (siehe Abbildungen 22-24).

Die Detektion der Nebennieren-Raumforderungen in der CT sowie MRT ergaben in der vorliegenden Arbeit insgesamt eine Fallzahl von 65 Nebennieren-Raumforderungen in der Magnetresonanztomographie und 41 in der Computertomographie. Diese Differenz erklärt sich daraus, dass nicht für alle Patienten eine native CT-Untersuchung vorlag, da deren Existenz für die Studie nicht zwingend erforderlich war.

Hierbei wurden die als falsch positiv deklarierten Nebennieren-Raumforderungen näher beleuchtet, um die Problemfälle noninvasiv abzuklären. Die Sensitivität für das MRT-Verfahren betrug in unserer Studie 88,9 %, die Spezifität 93,6 %. Daraus resultierten ein positiver Vorhersagewert von 84,2% und ein negativer Vorhersagewert von 95,7%. Diese statistischen Werte sind akzeptabel zur noninvasiven Klärung der Dignität. Die Sensitivität für das CT-Nativ-Verfahren betrug 92,3%, die Spezifität aus unseren gemessenen Daten von 78,6 %. Es wurden etwas bessere Werte für die Sensitivität in der CT bei etwas schlechterer Spezifität ermittelt.

Von den sechs in der CT falsch positiven Nebennieren-Raumforderungen konnten drei (50%) in der MRT als richtig negativ klassifiziert werden. In der Nativ-CT wiesen diese Raumforderungen eine Dichte von mehr als zehn Hounsfield Units auf, so dass diese als metastasensuspекt eingestuft wurden. Zwei dieser Nebennieren-Raumforderungen waren auch in der MRT falsch positiv. Bei dem dritten Patienten entstand im weiteren Verlauf neben einem Adenom eine Metastase.

Der negative Vorhersagewert ist in der MRT höher als in der CT, stellt also einen Vorteil in der Differenzierung dar. In diesem Hochrisikokollektiv ergab sich ein positiver Vorhersagewert für das MRT-Verfahren von 84,2%. Der wichtigere negative Vorhersagewert ergab 95,7%. Der positive Vorhersagewert ist für das CT-Verfahren mit 66,6 % deutlich schlechter im Vergleich zum MRT-Verfahren, der negative Vorhersagewert von 95,6 % ist äquivalent zur MRT. Das Problem der Klassifizierung falsch positiver Nebennieren-Raumforderungen lässt sich durch Kombination mit weiteren Verfahren minimieren.

Im Vergleich mit anderen Studien stimmten die in dieser Studie analysierten statistischen Maßzahlen mit den publizierten Daten überein.

Diskussion

Die in der Literatur angegebenen Sensitivitäten und Spezifitäten sind in Tabelle 4 für die Nativ-CT und in Tabelle 5 für die Chemical-Shift-Bildgebung in der MRT zusammengefasst. Die eigenen Daten weichen von den publizierten Ergebnissen nicht relevant ab, so dass die vorliegende Studie die früher angegebenen Daten zu Sensitivität und Spezifität der Verfahren bestätigt.

Tabelle 4: Vergleich mit anderen Studien für Nativ-CT der Nebennieren-Raumforderungen (Angaben in Klammern :95%-Konfidenzintervall)

Studie	Sensitivität in %	Spezifität in %	Anzahl der Raumforderungen
Korobkin 1996	85 (76-94)	100 (100-100)	61
Israel 2004 (endokrin.Zentrum)	100 (100-100)	83 (71,6-94,4)	42
Hamrahian 2005	42 (36,4-47,6)	100 (100-100)	299
Outwater 1996	87 (77,4-96,6)	92 (84,2-99,8)	47
Lumachi 1995	75 (61,7-88,3)	67 (52,6-81,4)	41
Eigene Studie	92 (84,1-100,5)	79 (66-91,2)	41

Tabelle 5: Vergleich mit anderen Studien für MRT der Nebennieren-Raumforderungen (Angaben in Klammern :95%-Konfidenzintervall)

Studie	Sensitivität	Spezifität	Anzahl Läsionen
Korobkin 1995	81 (70,2-91,8)	100 (100-100)	51
Outwater 1996	87 (78,3-95,7)	92 (85-99)	58
Lumachi 1995	92 (83,7-100)	95 (88,3-101)	41
Schwartz 1995 (Hochrisikokollektiv Lungenkarzinome)	80 (70,5-89,5)	100 (100-100)	68
Israel 2004	92 (83,8-100,2)	100 (100-100)	42
Eigene Studie	89 (81,1-96,5)	94 (87,6-99,6)	65

Wenn diskrepante Befunde in der MRT und CT vorlagen, beispielsweise die drei als falsch positiv deklarierten Nebennieren-Raumforderungen in der MRT bei Patienten mit kurativem Therapieansatz bei gegebener Operabilität, wurde ein weiteres Verfahren eingesetzt, um durch die Kombination mehrerer Verfahren noninvasiv die Dignität zu klären. In der vorliegenden Studie konnten die Nebennieren-Raumforderungen zum Beispiel durch die PET-CT oder letztendlich doch durch eine Biopsie als benigne Läsionen deklariert werden.

Gupta et al. (2001) untersuchten ein Hochrisikokollektiv von Patienten mit Lungentumoren sowie mindestens einer Nebennieren-Raumforderung mittels 18-F-FDG-PET-CT. Es wurden 30 Patienten in diese Studie eingeschlossen, wovon 26 eine Nebennierenmetastase und vier eine benigne Nebennierenveränderung aufwiesen. 17 von 18 Fällen wurden korrekt im PET-CT als maligne und 11 von 12 Fällen wurden korrekt als be-

nigne klassifiziert. In der CT wurden acht Fälle nicht als maligne deklariert. Somit bleibt in der PET-CT ein falsch positiver und ein falsch negativer Fall. In der Kombination von PET und CT erreicht man eine Sensitivität von 94,4%, eine Spezifität von 91,6% und eine Genauigkeit von 93,3%.

Blake et al. zeigten in der retrospektiven Studie 2006, dass keine falsch negativen Ergebnisse in der 18-F-FDG-PET-CT vorhanden waren (NPV 100%). Hier wurden also alle malignen Nebennieren-Raumforderungen erkannt (von 41 Nebennierenveränderungen sind neun maligne, 32 benigne und im Verlauf größenkonstant). Die Sensitivität betrug 100%, die Spezifität 93,8%, der positive prädiktive Vorhersagewert 81,6%, der negative prädiktive Vorhersagewert 100%, die Genauigkeit 95,1%.

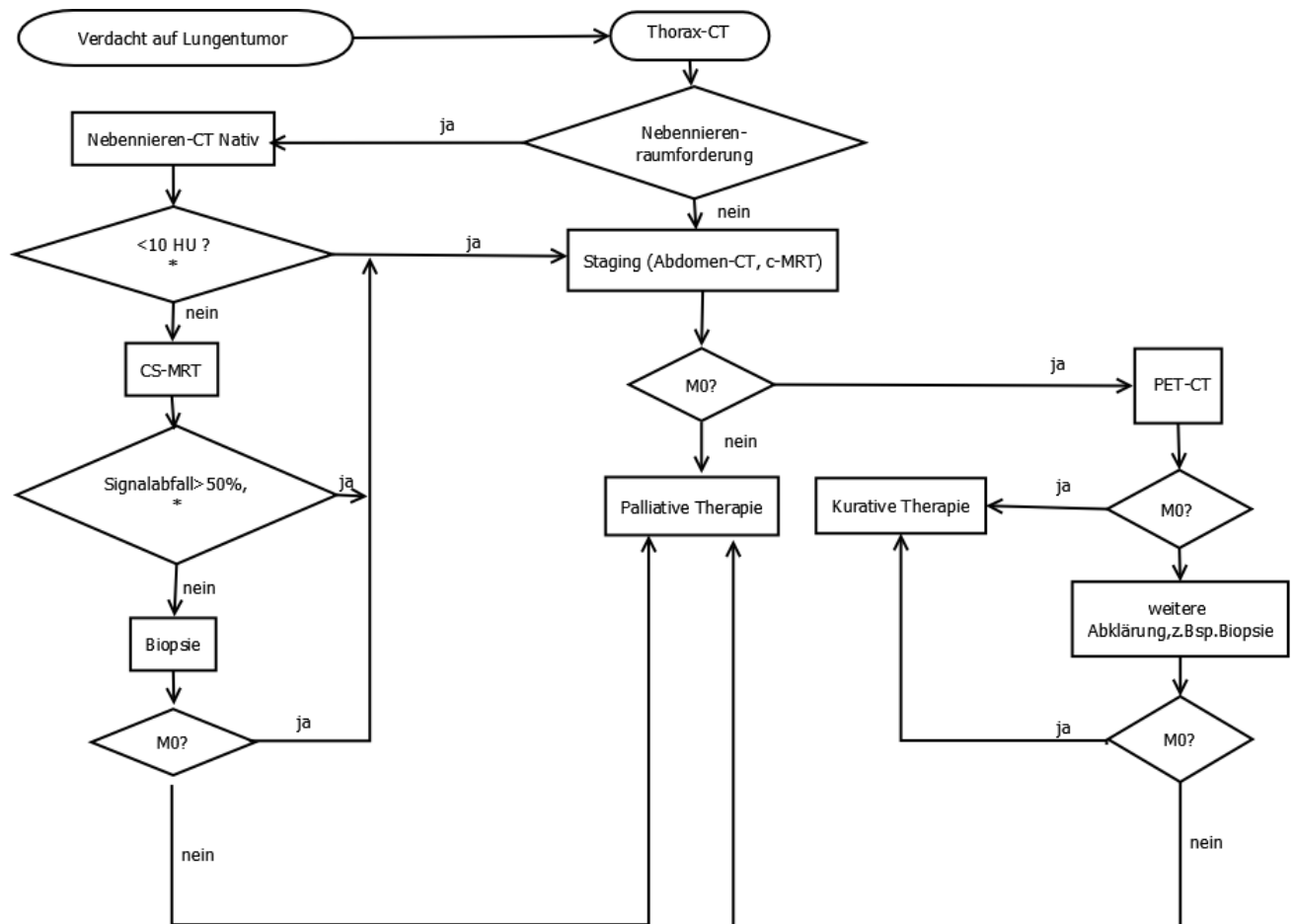
Boland et al. konnte ebenfalls 2009 für die 18-F-FDG-PET-CT in seiner Studie ähnliche statistische Maßzahlen feststellen.

Interessant war der Aspekt, in der ROC-Analyse unsere Daten hinsichtlich der Trennschärfe für beide Verfahren zu betrachten. In dieser Studie wurde die Trennschärfe bei 50% Signalabfall in der MRT gewählt. In der ROC-Analyse fiel bei einem Signalabfall von mehr als 60% auf, dass in diesem Hochrisikokollektiv die Sensitivität von 88,9% konstant und die Spezifität von 80,9% etwas geringer ist. Eine als falsch negativ deklarierte Nebennierenveränderung zeigte sogar einen Signalabfall von 80,6%, wobei sich hier möglicherweise im Verlauf neben einem Adenom eine Nebennierenmetastase entwickelte. Song et al. konnten 2007 in ihrer Studie in einem Normalkollektiv von 290 Patienten mit insgesamt 318 Nebennierenläsionen bei 13 Patienten eine Entwicklung eines malignen Prozesses ohne bekannten Primärtumor im Zeitraum von vier Jahren nachweisen, wobei bei den Patienten keine Hormonüberproduktion, ein Nativ-CT mit einer Schwächung von mehr als zehn Hounsfield Units sowie Verlaufskontrollen vorlagen.

6.3. Algorithmus zur noninvasiven Abklärung

Anhand eines erarbeiteten Ablaufplans ist eine Differenzierung der Dignität einer Nebennieren-Raumforderung noninvasiv mit einer für klinische Entscheidungen hinreichenden Genauigkeit möglich. In der Abklärung zwischen benignen und malignen Nebennierenveränderungen werden hohe Anforderungen an die bildgebende Diagnostik gestellt, um eine Diagnose noninvasiv und ohne hohen Kostenaufwand zu stellen (Al-Hawary et al. 2005, Aron et al. 2001, Barzon et al. 2003, Am Dwamena et al. 1998, Boland et al. 1998). Es wurde in mehreren Studien versucht, einen Algorithmus für die noninvasive Abklärung einer Nebennieren-Raumforderung, insbesondere der Inzidentalome zu erstellen. Wichtig war für die vorliegende Studie, insbesondere Patienten im Rahmen des Lungenkarzinom-Stagings daraufhin zu analysieren, ob man die gleichen Methoden in einem Hochrisikokollektiv anwenden kann. Aufgrund dessen ergab sich die Aufgabenstellung, einen Algorithmus in Form eines Ablaufplanes zur Klassifizierung von Nebennieren-Raumforderungen im Rahmen des Primärstaging eines Lungenkarzinomes zu entwickeln.

Diskussion



* oder Morphologie nicht passend für Metastase

Diagramm 5: Algorithmus für die noninvasive Abklärung einer Nebennieren-Raumforderung im Rahmen des Staging eines Lungentumors (Hochrisikokollektiv)

Bei Patienten mit einer unklaren Raumforderung der Lunge wurde bereits extern oder im eigenen Haus eine Computertomographie des Thorax durchgeführt, in der im Oberbauchanschnitt Nebennierenvergrößerungen detektiert werden konnten. Nach erfolgter bronchoskopischer oder CT-gesteuerter Tumorsicherung erfolgte im nächsten Schritt ein nach Leitlinien (Goeckenjan et al., 2010) gefordertes Oberbauch-CT im Rahmen des Staging zum Ausschluss einer Fernmetastasierung. Vor der Kontrastmittelgabe wurde bei aus der Thorax-CT bekannter Nebennieren-Raumforderung in gleicher Sitzung ein Nativ-CT der Nebennieren durchgeführt. Wenn eine Nebennierenvergrößerung in der CT detektiert wurde, die in der Nativuntersuchung gemessenen Dichtewerte über zehn Hounsfield Units betragen, wurde im nächsten Schritt eine Chemical-Shift-Mes-

sung in der MRT durchgeführt, wenn keine Kontraindikationen vorlagen. Es konnten die unklaren Nebennieren-Raumforderungen in der CT (Dichte von mehr als zehn Hounsfield Units) zu einem großen Anteil in der MRT differenziert werden. Bei den weiterhin unklaren Fällen wurde durch eine PET-CT bei Operabilität des Lungentumors und / oder Biopsie letztendlich die Dignität geklärt. Bei den nichtoperablen Patienten erfolgten unter Zytostase Verlaufskontrollen, in der die vorhergesagte Dignität verifiziert werden konnte.

Die histologische Sicherung der Nebennieren-Raumforderung stellt im Gegensatz zu den verfügbaren bildgebenden Verfahren eine invasive Methode mit Risiken dar und wird in jüngeren Untersuchungen trotz einer höheren diagnostischen Genauigkeit eher als letzte Möglichkeit der Differenzierung von Nebennierenläsionen gesehen (Favia et al. 2000).

In einer großen Studie von Dwamena et al. 1998 wurden Strategien zur Differenzierung zwischen benignen und malignen Nebennieren-Raumforderungen unter analytischen Entscheidungshilfen und ökonomischen Aspekten hergeleitet. Hierbei wurden insbesondere die diagnostische Genauigkeit sowie die verbundenen Kosten für verschiedene Tests in Augenschein genommen. Es wurden verschiedene Tests wie die Feinnadelpunktion, Nativ-CT, MRT mit Chemical-Shift-Messungen, ¹³¹Jod-6-beta-Iodomethylnorcholesterol-Szintigraphie in einer hypothetischen Kohorte von 1000 Patienten aus der publizierten Literatur verglichen. Diese wiesen eine unilaterale inzidentelle, hormoninaktive Nebennierenvergrößerung auf. Die Prävalenz von malignen Veränderungen hatte keinen Einfluss auf den Kosten-Nutzen-Vorteil von NP-59-Szintigraphie gegenüber den anderen Verfahren.

In einer Review von Barzon et al. (2003) wurden Kriterien für eine OP-Indikation bei klinisch unauffälligen, hormoninaktiven Inzidentalomen benannt:

- wenn eine Größenzunahme der Nebennieren-Raumforderung in einem Zeitraum von einem Jahr von mehr als einem Zentimeter (bei 5 bis 25% der publizierten Fälle festzustellen war),
- oder eine neu aufgetretene Hormonproduktion (in 3,8% der Fälle) vorlag.

Terzolo et al. legten in der Studie im Jahre 2009 Kriterien zur Resektion einer Nebennieren-Raumforderung ab einer Größe von mehr als vier Zentimetern im Durchmesser sowie Tumorwachstum von mehr als einem Zentimeter pro Jahr fest.

Grumbach et al. empfahlen als Kriterium eine Größenkonstanz der Nebennieren-Raumforderung in zwei unterschiedlichen bildgebenden Verfahren, aber auch Verlaufskontrollen nach sechs, 12 und 24 Monaten sowie eine Kontrolle der Hormonproduktion, um eine Hormonüberproduktion rechtzeitig zu erkennen (2003). Wenn eine Größenkonstanz und keine Hormonüberproduktion im Verlauf von mehr als vier Jahren festzustellen ist, braucht man keine weiteren Verlaufskontrollen in der Normalbevölkerung durchzuführen.

Die optimalen Strategien für adrenale Inzidentalome werden auch in dem Review von Aron et al. 2001 diskutiert. Es wurde das steigende Risiko der Morbidität und Mortalität betrachtet, je früher eine Diagnose gestellt wird. Die dadurch in die Höhe schnellenden Kosten sind nicht unbeträchtlich. Die als falsch positiv deklarierten Fälle bleiben ein Problem mit Limitationen der Methoden in Abhängigkeit von der Prävalenz.

Ein erhebliches Kostenproblem stellt die Abklärung der Hormonüberproduktionen dar.

In der Studie von Arnaldi et al. 2011 wird darauf hingewiesen, dass eine steigende Anzahl von Inzidentalomen in der CT, MRT und Autopsien festgestellt wurde. Wichtig ist hierbei, das Risikokollektiv für die geforderten durchzuführenden Kontrollen der Hormonproduktionen wie Cortisol und Katecholamine zu betrachten. Darauf wurde in dieser Studie nicht eingegangen.

In einer chirurgischen Studie von Barry et al. (1998) wurde versucht, Strategien in der Behandlung von kleineren inzidentellen Nebennierenläsionen zu entwickeln, da diese oft kontrovers diskutiert werden. Es wurden 231 Patienten in die Studie eingeschlossen, die ein CT des Thorax oder Abdomens im Zeitraum von 1985 bis 1989 in der Mayo Klinik in Rochester erhielten. Ziel war es, das Überleben der Patienten im Verlauf von bis zu sieben Jahren zu untersuchen. Die Nebennieren-Raumforderungen wiesen eine Präferenz des weiblichen Geschlechts auf (130 zu 101 männlichen Patienten), mit einem Altersdurchschnitt von 64 Jahren (5 bis 86 Jahre). Meist lag eine Nebennieren-Raum-

forderung unilateral vor (Prävalenz rechts 113, links 98, 20 bilateral). Die Größe der Nebennieren-Raumforderungen waren im Durchschnitt zwei Zentimeter (von ein bis sechs Zentimetern), bei neun Patienten mehr als vier Zentimeter. In die Verlaufskontrollen wurden insgesamt 224 Patienten eingeschlossen, wobei insgesamt 81 Patienten an anderen Erkrankungen verstarben. Es zeigten vier Patienten einen Größenprogress von mehr als einen Zentimeter pro Jahr, diese Raumforderungen wurden reseziert. Die Histologie aller Nebennieren-Raumforderungen war benigne.

Zusammenfassend sind die in der vorliegenden Studie analysierten statistischen Maßzahlen gut mit den publizierten Studien in einem Normalkollektiv vergleichbar. Studien, insbesondere von Hochrisikokollektiven, sind aufgrund der geringen Fallzahlen schwierig zu finden.

Die ermittelten prädiktiven Werte belegen die Eignung der Chemical-Shift-Bildgebung in der MRT als Methode zur Differenzierung benigner und maligner Nebennieren-Raumforderungen in einer Hochrisikopopulation.

6.4. Limitationen der Studie

In retrospektiven Studien erhobene Daten weisen immer eine selection bias auf.

Eine weitere Limitation stellt die unterschiedliche und heterogene Datenakquisition in verschiedenen Kliniken (MRT), aber auch der externen CT dar. Hier kommt zum Beispiel der Partialvolumeneffekt bei kleinen Nebennieren-Raumforderungen bei zu groß gewählter Schichtdicke zum Tragen. In der eigenen Klinik wurde ein entsprechendes Programm der Nebennierenuntersuchung mit einer Schichtdicke von maximal drei Millimetern konsequent verwendet und somit ein dünnschichtiges Standardprotokoll zur Datenakquirierung eingesetzt. Dies war jedoch bei der in der Studie ebenfalls verwendeten externen Bildgebung nicht gesichert.

Letztendlich wurde eine invasive histologische Sicherung sehr selten durchgeführt. Jedoch ist die Verlaufsbeobachtung ein auch in der Literatur akzeptiertes Surrogat für die histologische Differenzierung zwischen benignen und malignen Nebennierenveränderungen. Bei der Auswertung der Messdaten der Nebennieren-Raumforderungen ergeben sich Grenzbereiche der als falsch positiv deklarierten Nebennierenveränderungen in der CT, aber auch in der MRT.

In dieser Studie wurde eine hohe Fallzahl der Patienten aufgrund eines sehr schnellen Ablebens bei progredientem Tumorleiden ausgeschlossen, da das mindestens in den Einschlusskriterien geforderten 6-Monats-Kontrollintervall nicht eingehalten werden konnte. Aber auch Verlegungen in andere Kliniken führten häufig zum Ausschluss, da auch in diesen Fällen Verlaufskontrollen über 6 Monate nicht vorlagen.

7. Zusammenfassung

Eine Herausforderung im Staging von Lungenkarzinomen besteht darin, dass die häufigen Nebennierenmetastasen von primären benignen Nebennierentumoren möglichst noninvasiv differenziert werden sollten.

Die native CT-Bildgebung sowie Chemical-Shift-Messung in der MRT der Nebennieren-Raumforderungen sind nach derzeitigem Wissenstand die etabliertesten nichtinvasiven Verfahren zur Identifizierung fetthaltiger Nebennierenadenome und zur Differenzierung zwischen benignen und malignen Nebennieren-Raumforderungen.

Aktuell existiert eine Vielzahl von Publikationen zum diagnostischen und therapeutischen Vorgehen von Nebennieren-Raumforderungen in einer Normalbevölkerung. Patienten mit einem gesicherten Lungenkarzinom haben demgegenüber ein signifikant höheres Risiko, eine maligne Nebennieren-Raumforderung, insbesondere eine Nebennierenmetastase aufzuweisen.

Die Übertragbarkeit der in einer Normalpopulation gewonnenen Ergebnisse auf eine solche Hochrisikopopulation ist nicht ohne Weiteres gegeben und war Gegenstand der vorliegenden Untersuchung.

Dazu wurde in einer retrospektiven Studie die diagnostische Wertigkeit der Chemical-Shift-Bildgebung in der MRT und der Nativ-CT in einer Hochrisikopopulation für Nebennierenmetastasen untersucht. Dazu wurden 51 Patienten mit einem gesicherten primären Lungenkarzinom in die Studie eingeschlossen.

Die Studie erbrachte die folgenden wesentlichen Ergebnisse:

1. Für das MRT-Verfahren mit Hilfe der in/out-Phase-Bildgebung bei einer Trennschärfe von 50% Signalabfall konnte eine Sensitivität von 88,9% und eine Spezifität von 93,6% bei insgesamt 65 Nebennieren-Raumforderungen festgestellt werden. Der negative prädiktive Vorhersagewert betrug 95,7%, der positive prädiktive Vorhersagewert 84,2%, die Genauigkeit 92,3%.

2. In der nativen CT- Bildgebung der Nebennieren wurden bei 41 Nebennierenvergrößerungen für dieses Verfahren eine Sensitivität von 92,3% und eine Spezifität von 78,6% ermittelt. Der negative prädiktive Vorhersagewert betrug 95,6%, der positive prädiktive Vorhersagewert 66,6%. Die Genauigkeit betrug 82,9%.
3. Im Rahmen dieser Arbeit wurde eine Empfehlung zum Ablauf bei Patienten mit einem Lungenkarzinom sowie vorliegender Nebennieren-Raumforderung unklarer Genese entwickelt. Aus den gewonnenen Daten ist ein noninvasiver Metastasenausschluss mit Hilfe des Einsatzes der in/out-Phase-Bildgebung in der Magnetresonanztomographie und Computertomographie im Rahmen des Lungenkarzinom-Staging mit klinisch akzeptabler Genauigkeit möglich. Im ersten Schritt lassen sich die Nebennieren in der im Rahmen einer zum Lungenkarzinomstaging ohnehin erforderlichen CT des Oberbauches nativ darstellen. Dadurch kann entschieden werden, ob eine Raumforderung vorliegt und wie hoch gegebenenfalls der Dichtewert in der Raumforderung ist. Bei Nebennieren-Raumforderungen mit einer CT-Dichte von über zehn Hounsfield Units in der Nativ-CT sollte im nächsten Schritt eine Chemical-Shift-Bildgebung in der MRT erfolgen. Hierbei liegt der Schwellenwert des Signalabfalles in der in-/opposed-phase-Messung für die Annahme einer benignen Nebennieren-Raumforderung in der MRT bei über 50%.

Wenn weiterhin die Dignität der Nebennieren-Raumforderungen unklar bleibt, wird bei Operabilität eine PET-CT oder bei nicht gegebener Operabilität oder stadiengerechter Indikation zur Chemotherapie eine Verlaufskontrolle durchgeführt.

Bei gegebener Operabilität und PET-positiver Nebennieren-Raumforderung erfolgt eine histologische Sicherung und gegebenenfalls Exstirpation der Nebennieren-Raumforderung.

4. In der ROC-Analyse ist die Trennschärfe von 50% Signalabfall in der Out-of-Phase-Bildgebung zwischen benignen und malignen Nebennieren-Raumforderungen in einem Hochrisikokollektiv sehr gut gewählt, um eine akzeptable Sensitivität und hohe Spezifität zu erreichen.

Zusammenfassung

In Bezug auf die Zielsetzung dieser Studie lässt sich in der vorliegenden Untersuchung feststellen: eine Zuordnung der Dignität der Nebennieren-Raumforderungen anhand des erstellten Algorithmus (Kombination mehrerer Verfahren) ist mit klinisch hinreichender Genauigkeit möglich.

8. Literaturverzeichnis

- Al-Hawary, M.M.; Francis, I.; Korobkin, M. (2005): Non-invasive evaluation of the incidentally detected indeterminate adrenal mass. In: *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 19 (2), S. 277–292.
- Allolio, B.; Fassnacht, M.; Arlt, W. (2002): Maligne Tumoren der Nebennierenrinde. In: *Internist (Berl)* 43 (2), S. 186–195.
- Allolio, B.; Fassnacht, M. (2006): Clinical review: Adrenocortical carcinoma: clinical update. In: *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 91 (6), S. 2027–2037.
- Am Dwamena, BA; Kloos, RT F. (1998): Diagnostic evaluation of the adrenal incidentaloma: decision and cost-effectiveness analyses. In: *J Nucl Med* (39(4)), S. 707–712.
- Arnaldi, G.; Boscaro, M. (2012): Adrenal incidentaloma. In: *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 26 (4), S. 405–419.
- Aron, D. C. (2001): The adrenal incidentaloma: disease of modern technology and public health problem. In: *Rev Endocr Metab Disord* 2 (3), S. 335–342.
- Barry, M. K.; van Heerden, J. A.; Farley, D. R.; Grant, C. S.; Thompson, G. B.; Ilstrup, D. M. (1998): Can adrenal incidentalomas be safely observed? In: *World J Surg* 22 (6), S. 599–603; discussion 603–4.
- Bartsch, D. K.: www.nebennierentumore.de. Klinik für Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie, Universitätsklinikum Marburg.
- Barzon, L.; Boscaro, M. (2000): Diagnosis and management of adrenal incidentalomas. In: *J. Urol.* 163 (2), S. 398–407.
- Barzon, L.; Scaroni, C.; Sonino, N.; Fallo, F.; Gregianin, M.; Macrì, C.; Boscaro, M. (1998): Incidentally discovered adrenal tumors: endocrine and scintigraphic correlates. In: *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 83 (1), S. 55–62.
- Barzon, L.; Sonino, N.; Fallo, F.; Palu, G.; Boscaro, M. (2003): Prevalence and natural history of adrenal incidentalomas. In: *Eur. J. Endocrinol.* 149 (4), S. 273–285.
- Bilbey, J. H.; McLoughlin, R. F.; Kurkjian, P. S.; Wilkins, G. E.; Chan, N. H.; Schmidt, N.; Singer, J. (1995): MR imaging of adrenal masses: value of chemical-shift imaging for distinguishing adenomas from other tumors. In: *AJR Am J Roentgenol* 164 (3), S. 637–642.
- Blake, M. A.; Singh, A.; Setty, B. N.; Slattery, J.; Kalra, M.; Maher, M. et al. (2006): Pearls and pitfalls in interpretation of abdominal and pelvic PET-CT. In: *Radiographics* 26 (5), S. 1335–1353.
- Blake, M. A.; Slattery, J.; Kalra, M. K.; Halpern, E. F.; Fischman, A. J.; Mueller, P. R.; Boland, G. W. (2006): Adrenal lesions: characterization with fused PET/CT image in patients with proved or suspected malignancy--initial experience. In: *Radiology* 238 (3), S. 970–977.
- Blake, M. A.; Kalra, M. K.; Maher, M. et al. (2004): Pheochromocytoma: an imaging chameleon. In: *Radiographics* (24), S. 87–99.
- Boland, G. W.; Hahn, P. F.; Peña, C.; Mueller, P. R. (1997): Adrenal masses: characterization with delayed contrast-enhanced CT. In: *Radiology* 202 (3), S. 693–696.

- Boland, G. W.; Lee, M. J.; Gazelle, G. S.; Halpern, E. F.; McNicholas, M. M.; Mueller, P. R. (1998): Characterization of adrenal masses using unenhanced CT: an analysis of the CT literature. In: *AJR Am J Roentgenol* 171 (1), S. 201–204.
- Boland, G. W. L.; Blake, M. A.; Hahn, P. F.; Mayo-Smith, W. W. (2008): Incidental adrenal lesions: principles, techniques, and algorithms for imaging characterization. In: *Radiology* 249 (3), S. 756–775.
- Boland, G. W. L.; Blake, M. A.; Holalkere, N. S.; Hahn, P. F. (2009): PET/CT for the characterization of adrenal masses in patients with cancer: qualitative versus quantitative accuracy in 150 consecutive patients. In: *AJR Am J Roentgenol* 192 (4), S. 956–962.
- Boland, G. W. L.; Dwamena, B. A.; Jagtiani Sangwaiya, M.; Goehler, A. G.; Blake, M. A.; Hahn, P. F. et al. (2011): Characterization of adrenal masses by using FDG PET: a systematic review and meta-analysis of diagnostic test performance. In: *Radiology* 259 (1), S. 117–126.
- Bovio, S.; Cataldi, A.; Reimondo, G.; Sperone, P.; Novello, S.; Berruti, A. et al. (2006): Prevalence of adrenal incidentaloma in a contemporary computerized tomography series. In: *J. Endocrinol. Invest.* 29 (4), S. 298–302.
- Caoili, E. M.; Korobkin, M.; Francis, I. R.; Cohan, R. H.; Dunnick, N. R. (2000): Delayed enhanced CT of lipid-poor adrenal adenomas. In: *AJR Am J Roentgenol* 175 (5), S. 1411–1415.
- Caoili, E. M.; Korobkin, M.; Brown, R. K. J.; Mackie, G.; Shulkin, B. L. (2007): Differentiating adrenal adenomas from nonadenomas using (18)F-FDG PET/CT: quantitative and qualitative evaluation. In: *Acad Radiol* 14 (4), S. 468–475.
- Caoili, E. M.; Korobkin, M.; Francis, I. R.; Cohan, R. H.; Platt, J. F.; Dunnick, N. R.; Raghupathi, Kartik I. (2002): Adrenal masses: characterization with combined unenhanced and delayed enhanced CT. In: *Radiology* 222 (3), S. 629–633.
- Chong, S.; Lee, K. S.; Kim, H. Y.; Kim, Y. K.; Kim, B.-T.; Chung, M. J. et al. (2006): Integrated PET-CT for the characterization of adrenal gland lesions in cancer patients: diagnostic efficacy and interpretation pitfalls. In: *Radiographics* 26 (6), S. 1811–24; discussion 1824–6.
- Dammenhayn, J.: Diagnostische Merkmale von Nebennieren-Raumforderungen in der B-Bild- und Kontrastsonographie. Dissertation- Medizinische Fakultät Charite -Universitätsmedizin Berlin. (2011;Seite 9-15,46-49)
- Dunnick, N. R.; Korobkin, M. (2002): Imaging of adrenal incidentalomas: current status. In: *AJR Am J Roentgenol* 179 (3), S. 559–568.
- Egbert, N.; Elsayes, K. M.; Azar, S.; Caoili, E. M. (2010): Computed tomography of adrenocortical carcinoma containing macroscopic fat. In: *Cancer Imaging* 10, S. 198–200.
- Engelke, C. (2007): Ganzkörper-Computertomographie. Spiral- und Multislice-CT ; 328 Tabellen. 2. Aufl. Hg. v. Mathias Prokop. Stuttgart, New York: Thieme.
- Fassnacht, M.; Kenn, W.; Allolio, B. (2004): Adrenal tumors: how to establish malignancy? In: *J. Endocrinol. Invest.* 27 (4), S. 387–399.
- Favia, G.; Lumachi, F.; Basso, S.; D'Amico, D. F. (2000): Management of incidentally discovered adrenal masses and risk of malignancy. In: *Surgery* 128 (6), S. 918–924.

- Friedrich-Rust, M.; Glasemann, T.; Polta, A.; Eichler, K.; Holzer, K.; Kriener, S. et al. (2011): Differentiation between benign and malignant adrenal mass using contrast-enhanced ultrasound. In: *Ultraschall Med* 32 (5), S. 460–471.
- Goeckenjan, G.; Sitter, H.; Thomas, M.; Branscheid, D.; Flentje, M.; Griesinger, F. et al. (2010): Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. In: *Pneumologie* 64 (S 02), S. e1.
- Gross, M. D.; Shapiro, B.; Francis, I. R.; Glazer, G. M.; Bree, R. L.; Arcomano, M. A. et al. (1994): Scintigraphic evaluation of clinically silent adrenal masses. In: *J. Nucl. Med.* 35 (7), S. 1145–1152.
- Gross, M. D.; Korobkin, M. (2010): Incidentally-discovered adrenal masses. In: *Discoverey Medicine* (9(44)), S. 24–33.
- Gross, M. D.; Shapiro, B.; Francis, I.R. (1995): Scintigraphy of indcidentally discovered bilateral adrenal masses. In: *Eur J Nucl Med.* (22 (4)), S. 315–321.
- Grumbach, M. M.; Biller, B. M. K.; Braunstein, G. D.; Campbell, K. K.; Carney, J. A.; Godley, P. A. et al. (2003): Management of the clinically inapparent adrenal mass ("incidentaloma"). In: *Ann. Intern. Med.* 138 (5), S. 424–429.
- Gupta, N. C.; Graeber, G. M.; Tamim, W. J.; Rogers, J. S.; Irisari, L.; Bishop, H. A. (2001): Clinical utility of PET-FDG imaging in differentiation of benign from malignant adrenal masses in lung cancer. In: *Clin Lung Cancer* 3 (1), S. 59–64.
- Hamrahian, A. H.; Ioachimescu, A. G.; Remer, E. M.; Motta-Ramirez, G.; Bogabathina, H.; Levin, H. S. et al. (2005): Clinical utility of noncontrast computed tomography attenuation value (hounsfield units) to differentiate adrenal adenomas/hyperplasias from nonadenomas: Cleveland Clinic experience. In: *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 90 (2), S. 871–877.
- Hussain, H. K.; Korobkin, M. (2004): MR imaging of the adrenal glands. In: *Magn Reson Imaging Clin N Am* 12 (3), S. 515–544.
- Intenzo, C. M.; Jabbour, S.; Lin, H. C.; Miller, J. L.; Kim, S. M.; Capuzzi, D. M.; Mitchell, E. P. (2007): Scintigraphic imaging of body neuroendocrine tumors. In: *Radiographics* 27 (5), S. 1355–1369.
- Israel, G. M.; Korobkin, M.; Wang, C.; Hecht, E. N.; Krinsky, G. A. (2004): Comparison of unenhanced CT and chemical shift MRI in evaluating lipid-rich adrenal adenomas. In: *AJR Am J Roentgenol* 183 (1), S. 215–219.
- Jacques, A. E. T.; Sahdev, A.; Sandrasagara, M.; Goldstein, R.; Berney, D.; Rockall, A. G. et al. (2008): Adrenal pheochromocytoma: correlation of MRI appearances with histology and function. In: *Eur Radiol* 18 (12), S. 2885–2892.
- Johanssen, S.; Hahner, S.; Saeger, W.; Quinkler, M.; Beuschlein, F.; Dralle, H. et al. (2010): Deficits in the management of patients with adrenocortical carcinoma in Germany. In: *Dtsch Arztebl Int* 107 (50), S. 885–891.
- Kasperlik-Zaluska, A. A.; Otto, M.; Cichocki, A.; Rosłonowska, E.; Słowińska-Szrednicka, J.; Jeske, W. et al. (2008): Incidentally discovered adrenal tumors: a lesson from observation of 1,444 patients. In: *Horm. Metab. Res.* 40 (5), S. 338–341.
- Kawashima, A.; Sandler, C. M.; Ernst, R. D.; Takahashi, N.; Roubidoux, M. A.; Goldman, S. M. et al. (1999): Imaging of nontraumatic hemorrhage of the adrenal gland. In: *Radiographics* 19 (4), S. 949–963.

- Kawashima, A.; Sandler, C. M.; Fishman, E. K.; Charnsangavej, C.; Yasumori, K.; Honda, H. et al. (1998): Spectrum of CT findings in nonmalignant disease of the adrenal gland. In: *Radiographics* 18 (2), S. 393–412.
- Kley, A. (2011): Wertigkeit der 18F-FDG PET-CT zur Erkennung der Wertigkeit der 18F-FDG-PET/CT zur Erkennung von Nebennieren- und Leber- Metastasen beim Bronchialkarzinom im Vergleich zur konventionellen Diagnostik. Dissertation. Zentrum für Innere Medizin ,Universitätsklinikum Ulm.
- Kloos, R. T.; Gross, M. D.; Francis, I. R.; Korobkin, M.; Shapiro, B. (1995): Incidentally discovered adrenal masses. In: *Endocr. Rev.* 16 (4), S. 460–484.
- Kloos, R. T.; Korobkin, M.; Thompson, N. W.; Francis, I. R.; Shapiro, B.; Gross, M. D. (1997): Incidentally discovered adrenal masses. In: *Cancer Treat. Res.* 89, S. 263–292.
- Kloos RT, Gross MD Shapiro B. (1997): Diagnosis dilemma of small incidentally discovered adrenal masses: role for 131 I-6- Beta-iodomethyl-norcholesterol scintigraphy. In: *World J Surgery* (21 (1)), S. 36–40.
- Korobkin, M.; Brodeur, F. J.; Francis, I. R.; Quint, L. E.; Dunnick, N. R.; Goodsitt, M. (1996): Delayed enhanced CT for differentiation of benign from malignant adrenal masses. In: *Radiology* 200 (3), S. 737–742.
- Korobkin, M.; Brodeur, F. J.; Francis, I. R.; Quint, L. E.; Dunnick, N. R.; Londy, F. (1998): CT time-attenuation washout curves of adrenal adenomas and nonadenomas. In: *AJR Am J Roentgenol* 170 (3), S. 747–752.
- Korobkin, M.; Brodeur, F. J.; Yutzy, G. G.; Francis, I. R.; Quint, L. E.; Dunnick, N. R.; Kazerooni, E. A. (1996): Differentiation of adrenal adenomas from nonadenomas using CT attenuation values. In: *AJR Am J Roentgenol* 166 (3), S. 531–536.
- Korobkin, M.; Giordano, T. J.; Brodeur, F. J.; Francis, I. R.; Siegelman, E. S.; Quint, L. E. et al. (1996): Adrenal adenomas: relationship between histologic lipid and CT and MR findings. In: *Radiology* 200 (3), S. 743–747.
- Korobkin M.; Lombardi, T. J. A. (1995): Characterization of adrenal masses with chemical shift and gadolinium-enhanced MR imaging. In: *Radiology* (197(2)), S. 411–418.
- Kumar, R.; Xiu, Y.; Yu, J. Q.; Takalkar, A.; El-Haddad, G.; Potenta, S. et al. (2004): 18F-FDG PET in evaluation of adrenal lesions in patients with lung cancer. In: *J. Nucl. Med.* 45 (12), S. 2058–2062.
- Lam, K.-Y.; Lo, C.-Y. (2002): Metastatic tumours of the adrenal glands: a 30-year experience in a teaching hospital. In: *Clin. Endocrinol. (Oxf)* 56 (1), S. 95–101.
- Lee, M. J.; Hahn, P. F.; Papanicolaou, N.; Egglin, T. K.; Saini, S.; Mueller, P. R.; Simeone, J. F. (1991): Benign and malignant adrenal masses: CT distinction with attenuation coefficients, size, and observer analysis. In: *Radiology* 179 (2), S. 415–418.
- Lee, M. J.; Mayo-Smith, W. W.; Hahn, P. F.; Goldberg, M. A.; Boland, G. W.; Saini, S.; Papanicolaou, N. (1994): State-of-the-art MR imaging of the adrenal gland. In: *Radiographics* 14 (5), S. 1015-29; discussion 1029-32.
- Lenert, J. T.; Barnett, C. C.; Kudelka, A. P.; Sellin, R. V.; Gagel, R. F.; Prieto, V. G. et al. (2001): Evaluation and surgical resection of adrenal masses in patients with a history of extra-adrenal malignancy. In: *Surgery* 130 (6), S. 1060–1067.

- Lumachi, F.; Borsato, S.; Brandes, A. A.; Boccagni, P.; Tregnaghi, A.; Angelini, F.; Favia, G. (2001): Fine-needle aspiration cytology of adrenal masses in noncancer patients: clinoradiologic and histologic correlations in functioning and nonfunctioning tumors. In: *Cancer* 93 (5), S. 323–329.
- Lumachi, F.; Borsato, S.; Tregnaghi, A.; Marino, F.; Fassina, A.; Zucchetto, P. et al. (2007): High risk of malignancy in patients with incidentally discovered adrenal masses: accuracy of adrenal imaging and image-guided fine-needle aspiration cytology. In: *Tumori* 93 (3), S. 269–274.
- Mansmann, G.; Lau, J.; Balk, E.; Rothberg, M.; Miyachi, Y.; Bornstein, S. R. (2004): The clinically inapparent adrenal mass: update in diagnosis and management. In: *Endocr. Rev.* 25 (2), S. 309–340.
- Mantero, F.; Terzolo, M.; Arnaldi, G.; Osella, G.; Masini, A. M.; Ali, A. et al. (2000): A survey on adrenal incidentaloma in Italy. Study Group on Adrenal Tumors of the Italian Society of Endocrinology. In: *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 85 (2), S. 637–644.
- Mayo-Smith, W. W.; Boland, G. W.; Noto, R. B.; Lee, M. J. (2001): State-of-the-art adrenal imaging. In: *Radiographics* 21 (4), S. 995–1012.
- Mayo-Smith, W. W.; Lee, M. J.; McNicholas, M. M.; Hahn, P. F.; Boland, G. W.; Saini, S. (1995): Characterization of adrenal masses (5 cm) by use of chemical shift MR imaging: observer performance versus quantitative measures. In: *AJR Am J Roentgenol* 165 (1), S. 91–95.
- McLachlan, M. S.; Roberts, E. E. (1971): Demonstration of the normal adrenal gland by venography and gas insufflation. In: *Br J Radiol* 44 (525), S. 664–671.
- Mitchell, D. G.; Crovello, M.; Matteucci, T.; Petersen, R. O.; Miettinen, M. M. (1992): Benign adrenocortical masses: diagnosis with chemical shift MR imaging. In: *Radiology* 185 (2), S. 345–351.
- Müssig K.; Dittmann, H.; Dudziak, K.; Horger, M. (2011): Multimodale Bildgebung beim Phäochromozytom. In: *RöFO* (Band 183), S. 995–1000.
- Muth, A.; Hammarstedt, L.; Hellström, M.; Sigurjónsdóttir, H. Á.; Almqvist, E.; Wängberg, B. (2011): Cohort study of patients with adrenal lesions discovered incidentally. In: *Br J Surg* 98 (10), S. 1383–1391.
- NIH state-of-the-science statement on management of the clinically inapparent adrenal mass ("incidentaloma") (2002):. In: *NIH Consens State Sci Statements* 19 (2), S. 1–25.
- Outwater, E. K.; Siegelman, E. S.; Huang, A. B.; Birnbaum, B. A. (1996): Adrenal masses: correlation between CT attenuation value and chemical shift ratio at MR imaging with in-phase and opposed-phase sequences. In: *Radiology* 200 (3), S. 749–752.
- Peña, C. S.; Boland, G. W.; Hahn, P. F.; Lee, M. J.; Mueller, P. R. (2000): Characterization of indeterminate (lipid-poor) adrenal masses: use of washout characteristics at contrast-enhanced CT. In: *Radiology* 217 (3), S. 798–802.
- Prinz, R. A.; Brooks, M. H.; Churchill, R.; Graner, J. L.; Lawrence, A. M.; Paloyan, E.; Sparagana, M. (1982): Incidental asymptomatic adrenal masses detected by computed tomographic scanning. Is operation required? In: *JAMA* 248 (6), S. 701–704.
- Rozovsky, K.; Koplewitz, B. Z.; Krausz, Y.; Revel-Vilk, S.; Weintraub, M.; Chisin, R.; Klein, M. (2008): Added value of SPECT/CT for correlation of MIBG scintigraphy and diagnostic CT in neuroblastoma and pheochromocytoma. In: *AJR Am J Roentgenol* 190 (4), S. 1085–1090.

- Rummeny, E.J.; Reimer, P.; Heindel, W.: RRR Ganzkörper-MR-Tomographie. 2. Aufl. Stuttgart: Thieme-Verlag. 2006, Seite 303-316
- Saeger, W.; Fassnacht, M.; Chita, R.; Prager, G.; Nies, C.; Lorenz, K. et al. (2003): High diagnostic accuracy of adrenal core biopsy: results of the German and Austrian adrenal network multicenter trial in 220 consecutive patients. In: *Hum. Pathol.* 34 (2), S. 180–186.
- Sangwaiya, M. J.; Boland, G. W. L.; Cronin, C. G.; Blake, M. A.; Halpern, E. F.; Hahn, P. F. (2010): Incidental adrenal lesions: accuracy of characterization with contrast-enhanced washout multidetector CT--10-minute delayed imaging protocol revisited in a large patient cohort. In: *Radiology* 256 (2), S. 504–510.
- Schmidt, R. F.: Physiologie kompakt. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag ,3. Auflage, 1999 ,Seite 162-163.
- Schwartz, L. H.; Panicek, D. M.; Koutcher, J. A.; Brown, K. T.; Getrajdman, G. I.; Heelan, R. T.; Burt, M. (1995): Adrenal masses in patients with malignancy: prospective comparison of echo-planar, fast spin-echo, and chemical shift MR imaging. In: *Radiology* 197 (2), S. 421–425.
- Shoji, S.; Usui, Y.; Nakano, M.; Hanai, K.; Sato, H.; Uchida, T.; Terachi, T. (2010): Surgical management of metastatic adrenal tumors: Decision-making factors in imaging. In: *Oncol Lett* 1 (6), S. 967–971.
- Siegelman, E. S. (2012): Adrenal MRI: techniques and clinical applications. In: *J Magn Reson Imaging* 36 (2), S. 272–285.
- Singer, A. A.; Obuchowski, N. A.; Einstein, D. M.; Paushter, D. M. (1994): Metastasis or adenoma? Computed tomographic evaluation of the adrenal mass. In: *Cleve Clin J Med* 61 (3), S. 200–205.
- Song, J. H.; Chaudhry, F. S.; Mayo-Smith, W. W. (2007): The incidental indeterminate adrenal mass on CT (10 H) in patients without cancer: is further imaging necessary? Follow-up of 321 consecutive indeterminate adrenal masses. In: *AJR Am J Roentgenol* 189 (5), S. 1119–1123.
- Song, J. H.; Chaudhry, F. S.; Mayo-Smith, W. W. (2008): The incidental adrenal mass on CT: prevalence of adrenal disease in 1,049 consecutive adrenal masses in patients with no known malignancy. In: *AJR Am J Roentgenol* 190 (5), S. 1163–1168.
- Song, J. H.; Mayo-Smith, W. W. (2011): Incidentally discovered adrenal mass. In: *Radiol. Clin. North Am.* 49 (2), S. 361–368.
- Szolar, D. H.; Kammerhuber, F. (1997): Quantitative CT evaluation of adrenal gland masses: a step forward in the differentiation between adenomas and nonadenomas? In: *Radiology* 202 (2), S. 517–521.
- Szolar, D. H.; Unger, B.; Heinz-Peer, G.; Preidler, K.; Ranner, G. (1999): Differentialdiagnose raumfordernder Prozesse der Nebennieren. In: *Rofo* 171 (4), S. 269–278.
- Terzolo, M.; Bovio, S.; Pia, A.; Reimondo, G.; Angeli, A. (2009): Management of adrenal incidentaloma. In: *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 23 (2), S. 233–243.
- Tsushima, Y.; Ishizaka, H.; Matsumoto, M. (1993): Adrenal masses: differentiation with chemical shift, fast low-angle shot MR imaging. In: *Radiology* 186 (3), S. 705–709.
- Wegener, O. H.; Fassel, R.; Welger, D. (1992, Seite 403-412): Ganzkörpercomputertomographie. 2. Aufl.: Blackwell Wissenschaftsverlag.

Literaturverzeichnis

- Young, W. F. (2000): Management approaches to adrenal incidentalomas. A view from Rochester, Minnesota. In: *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 29 (1), S. 159-185).
- Yun, M.; Kim, W.; Alnafisi, N.; Lacorte, L.; Jang, S.; Alavi, A. (2001): 18F-FDG PET in characterizing adrenal lesions detected on CT or MRI. In: *J. Nucl. Med.* 42 (12), S. 1795–1799.
- Zech, C. J.; Weiss, M.; Schoenberg, S. O.; Herrmann, K. A.; Helmberger, T.; Reiser, M. F. (2003): Tumoren der Nebenniere: Gegenwärtiger Stand der bildgebenden Diagnostik. In: *Radiologe* 43 (4), S. 284–292.

9. Danksagung

Ich möchte mich auf diesem Wege bei PD Dr. Felix Diekmann und PD Dr. Dag Wormanns, die mich bei der Durchführung und Fertigstellung dieser Arbeit sowie bei der statistischen Auswertung mit Geduld begleitet haben, sehr herzlich bedanken.

Insbesondere möchte ich mich bei Eugenio Francioni für seine motivierende und liebevolle Unterstützung und seine guten Ratschläge bedanken.

Ich bedanke mich bei meiner Familie und meinen Freunden, auf deren Halt und Unterstützung ich jederzeit bauen konnte.

10. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Kati Siara, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

„Diagnostische Wertigkeit von MRT und CT bei der Differenzialdiagnose von Nebennierenraumforderungen in einem Patientenkollektiv mit hoher Prävalenz von Nebennierenmetastasen“

selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Berlin, im Januar 2014

Kati Siara