

S2k-Leitlinie

Operative Therapie von Nebennierentumoren

AWMF-Registernummer 088-008

Version vom 17. Dezember 2017

**Erstellt von der Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft Endokrinologie (CAEK) (federführend) der
Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV)**

unter Beteiligung der folgenden Fachgesellschaften und Organisationen:

AWMF

Dt. Gesellschaft für Endokrinologie

Dt. Gesellschaft für Nuklearmedizin

Dt. AG für Internistische Onkologie

Patientenselbsthilfegruppe Netzwerk Hypophysen- und Nebennierenerkrankungen e.V.

Dt. Gesellschaft für Pathologie

Dt. Gesellschaft für Radiologie

Inhaltsverzeichnis

Vorwort

Anwendungshinweise, Geltungsbereich und Zweck der Leitlinie.....	3
Ziele der Leitlinie.....	3
1. Methodik.....	4
1.1. Zusammensetzung der Leitliniengruppe, Beteiligung von Interessengruppen.....	4
1.2. Formulierung der Empfehlungen und Konsensusfindung.....	6
1.3. Verbreitung, Implementierung und Evaluierung.....	8
1.4. Finanzierung der Leitlinie und Darlegung möglicher Interessenskonflikte.....	8
1.5. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren.....	9
2. Empfehlungen.....	10
2.1. Präambel.....	10
2.2. Allgemeine Empfehlungen zur operativen Behandlung.....	10
2.3. Conn-Syndrom.....	20
2.4. Cushing Syndrom.....	31
2.5. Nebennierentumoren mit Androgen-/Östrogen Überproduktion.....	35
2.6. Phäochromocytom und Paraganliom.....	37
2.7. Hormoninaktive Nebennierenadenome.....	45
2.8. Nebennierenrindenzinom (ACC).....	50
2.9. Ganglioneurome, Neuroblastome und Myelolipome.....	63
2.10. Nebennierenmetastasen.....	65
3. Perioperatives Management und Nachsorge.....	71

Vorwort

Sechs medizinische Fachgesellschaften und eine Selbsthilfegruppe haben sich zusammengefunden, um die früheren Empfehlungen (4/2000) zur „chirurgischen Therapie von Nebennierenerkrankungen in einer gemeinsamen S2k-Leitlinie "Operative Therapie von Nebennierentumoren“ zusammenzufassen. Ziel war, evidenzbasierte und praxistaugliche Empfehlungen zur operativen Therapie von Nebennierentumoren zu geben.

Anwendungshinweise, Geltungsbereich und Zweck der Leitlinie

Die Leitlinie besteht aus folgenden Dokumenten:

☒ **Langversion** mit Empfehlungstexten, Hintergrundinformationen und ausführlichem Bericht zur Methodik (**Leitlinienreport**).

☒ **Kurzversion** mit den wichtigsten Empfehlungen und Tabellen in Kurzform.

Beide Dokumente sind im Internet frei verfügbar (<http://awmf-leitlinien.de>, Registernummer 088-008).

Die Leitlinie bezieht sich auf Patienten jeglichen Alters der operativen Medizin, die bedingt durch ihre Erkrankung einer chirurgischen Therapie der Nebenniere(n) bedürfen.

Zum Adressatenkreis der Leitlinie gehören in erster Linie Allgemein- und Viszeralchirurgen, aber sekundär zur Information auch alle in konservativen und operativen Fachgebieten tätigen Ärzte im ambulanten und stationären Versorgungsbereich, Rehabilitations- und Allgemeinmediziner sowie Kinderärzte. Die Leitlinie richtet sich ebenfalls an interessierte Patienten mit dem Ziel, den Kenntnisstand über Indikationen und Methoden der Behandlung von Nebennierentumoren zu verbessern und den Betroffenen eine partizipative Entscheidungsfindung zu ermöglichen.

Sämtliche Leitlinien der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung. Was im juristischen Sinne den ärztlichen Standard in der konkreten Behandlung eines Patienten darstellt, kann nur im Einzelfall entschieden werden.

Ziele der Leitlinie

Das Ziel der Leitlinie ist, Empfehlungen zur möglichst effektiven chirurgischen Therapie von Nebennierentumoren zu geben. Die medizinische Effektivität eines Verfahrens wird bestimmt durch die Balance aus positiven Effekten (insbesondere Vermeidung nebennierenenspezifischer Sekundärkomplikationen) und negativen Effekten (insbesondere chirurgische Komplikationen). Aspekte der Effizienz und Ökonomie wurden mitberücksichtigt, waren aber nie primär entscheidungsbestimmend. Auch organisatorische und juristische Aspekte wurden mit betrachtet.

Die Leitlinie nimmt insbesondere zu folgenden Fragen Stellung:

☒ Welche Indikationen zur chirurgischen Therapie von Nebennierentumoren bestehen?

☒ Welche diagnostischen Maßnahmen sind präoperativ erforderlich?

☒ Bestehen effektive alternative Therapieoptionen zur chirurgischen Behandlung?

☒ Welche Methoden der Nebennierenresektion sollten angewandt werden?

☒ Welche Maßnahmen sind im Rahmen der postoperativen Nachsorge erforderlich?

1. Methodik

Die vorliegende Leitlinie stellt eine Aktualisierung der 4/2000 verabschiedeten S1-Leitlinie „chirurgische Therapie von Nebennierenerkrankungen“ (Mitteilungen der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie, G92) dar. Nach den Vorgaben für eine S2-Leitlinie gemäß der AWMF-Klassifikation wurden die bisherigen Leitlinienempfehlungen auf der Basis systematischer Literaturrecherchen und -bewertungen überprüft und vollständig überarbeitet. Grundlage dieses Prozesses war das Regelwerk der AWMF (<http://www.awmf-leitlinien.de>) sowie die im Deutschen Instrument zur methodischen Leitlinien-Bewertung von AWMF und ÄZQ (DELBI, <http://www.delbi.de>) formulierten Anforderungen.

1.1. Zusammensetzung der Leitliniengruppe, Beteiligung von Interessengruppen

Die Organisation der Leitlinienentwicklung übernahm:

Prof. Dr. D. K. Bartsch, Marburg (Koordinator, Moderation, Evidenzrecherche und -bewertung)

Prof. Dr. K. Lorenz, Halle (Koordinator, Moderation, Evidenzrecherche und –bewertung, Leitliniensekretariat)

Auf der CAEK-Mitgliederversammlung im November 2015 wurden alle Mitglieder aufgerufen, sich an der Verfassung der S2k-Leitlinie zu beteiligen und sich bei Interesse zur Mitarbeit bei den Koordinatoren zu melden. Die Leitliniengruppe wurde basierend auf den Rückmeldungen von den Koordinatoren einberufen. Gemäß den AWMF Vorgaben wurde sie multidisziplinär und für den Adressatenkreis repräsentativ zusammengesetzt.

Primär wurde die bestehende S2k-Leitlinie (Mitteilungen der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie G92, 4/2000) zur Grundlage genommen. Zur Aktualisierung der Leitlinie wurde zunächst eine Expertenkommission der Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft Endokrinologie (CAEK) einberufen. Zur ständigen fachjuristischen Beratung wurde Rechtsanwalt P. Schabram, Freiburg, als externer Experte in die Leitliniengruppe berufen. Anschließend wurden die beteiligten Fachgesellschaften für Endokrinologie, Nuklearmedizin, Pathologie, Pädiatrie und Radiologie angesprochen. Die Vorstände der Fachgesellschaften und Organisationen nominierten Experten zur inhaltlichen Arbeit an der Leitlinie und bestätigten schriftlich deren Stimmrecht für die Konsentierung der Leitlinieninhalte (Mandat). Ebenso wurden Vertreter der größten Selbsthilfegruppe für Nebennierenerkrankungen angesprochen und hinzugezogen.

Das Projekt wurde am 14.11. 2017 über das Anmelderegister der AWMF im Internet (www.awmf-leitlinien.de, AWMF-Registernummer 088-008) angemeldet und nachfolgend öffentlich ausgeschrieben, um interessierten Gruppen eine Beteiligung und/oder Kommentierung zu ermöglichen. Die Repräsentativität der Gruppe zur Entwicklung der S2-Leitlinie wurde durch die Leitliniengruppe geprüft. Ein Nachbenennungsverfahren wurde als nicht erforderlich angesehen.

Die einzelnen Teilbereiche der Leitlinie, inklusive Empfehlungen und Erläuterungstexten, wurden durch 11 Arbeitsgruppen erarbeitet. Diese Empfehlungen wurden von den Koordinatoren zusammengefasst und alle Beteiligten erhielten ein Manuskript der aktualisierten Leitlinien am 31.01.2017 zur Durchsicht und Vorbereitung einer schriftlichen Delphi-Abstimmung. Die eingehenden Kommentare wurden von den Koordinatoren eingearbeitet und anschließend die

Empfehlungen zur schriftlichen Delphi-Abstimmung an alle Beteiligten verschickt. Nach Eingang und Auswertung der Delphi-Bögen fand am 06.06.2017 eine Konsensuskonferenz im Frankfurt/Main statt, um die Empfehlungen final abzustimmen. Eine vollständige Liste der Zusammensetzung der Leitliniengruppe der CAEK sowie der benannten Vertreter der Fachgesellschaften und der Teilnehmer der Konsensusitzung ist den nachfolgenden Tabellen zu entnehmen.

Arbeitsgruppe Leitlinie der Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft Endokrinologie der DGAV

Dr. P. Alesina, Essen
Prof. D.K. Bartsch, Marburg
Prof. C. Dotzenrath, Wuppertal
Prof. P.E. Goretzki, Neuss
Prof. K. Hallfeldt, München
Prof. K. Holzer, Frankfurt/M.
PD R. Ladurner, München
Prof. P. Langer, Hanau
Prof. K. Lorenz, Halle
Prof. T. J. Musholt, Mainz
Prof. B. Niederle, Wien
Prof. Chr. Nies, Osnabrück
Prof. N. Rayes, Leipzig
Prof. P. Riss, Wien
RA P. Schabram, Freiburg
Prof. D. Simon, Duisburg
PD S. Schopf, Agatharied
Prof. Th. Steinmüller, Berlin
Prof. A.W. Trupka, Starnberg
Dr. C. Vorländer, Frankfurt/M.
Prof. J. Waldmann, Hamburg
Prof. M. Walz, Essen
Prof. A. Zielke, Stuttgart

Benannte Vertreter der Fachgesellschaften und Organisationen:

AWMF, Moderatorin der Konsensusitzung: Prof. I. Kopp, Marburg
DGAV: vertreten durch Leitliniengruppe der CAEK
Dt. Gesellschaft für Endokrinologie: Prof. M. Quinkler, Berlin
Dt. Gesellschaft für Nuklearmedizin: Prof. Dr. Th.Pöppel, Essen
Dt. Gesellschaft für Pathologie: Prof. Saeger, Hamburg
Dt. Gesellschaft für Radiologie: PD R. Guido Kukuk, Bonn, Dr. Andreas Hötter, Zürich
Dt. AG für Internistische Onkologie: Prof. Heiko Krude, Berlin
Patientenselbsthilfegruppe Netzwerk Hypophysen- und Nebennierenerkrankungen e.V., Frau Margret Schubert

Teilnehmer der Konsensusitzung am 06.06. 2016 in Frankfurt/M.

Prof. I. Kopp, AWMF
Dr. P. Alesina, Essen
Prof. D.K. Bartsch, Marburg
Prof. C. Dotzenrath, Wuppertal
Prof. Dr. K. Hallfeldt, München
Prof. K. Holzer, Frankfurt/M.
Prof. P. Langer, Hanau
Prof. K. Lorenz, Halle
Prof. T. J. Musholt, Mainz
Prof. B. Niederle, Wien
Prof. M. Quinkler, Berlin
Prof. N. Rayes, Leipzig
Prof. W. Saeger, Hamburg
RA P. Schabram, Freiburg
Prof. Th. Steinmüller, Berlin
Dr. C. Vorländer, Frankfurt/M.
Prof. J. Waldmann, Hamburg
Prof. M. Walz, Essen
Prof. A. Zielke, Stuttgart

1.2. Formulierung der Empfehlungen und Konsensusfindung

Primär wurde die bestehende S1-Leitlinie „Operative Therapie von Nebennierentumoren aus dem Jahr 2000 (Mitteilungen der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie, G92) herangezogen und eine Literaturrecherche durchgeführt, welche Basis für eine Aktualisierung der Datenlage und Erstellung der S2k-Leitlinie war. Eine Pubmed-Recherche mit den Schlüsselwörtern "Guidelines" AND "Adrenal tumor" AND "Surgery"; „Adrenal tumor“ AND „Surgery“; „Conn Adenoma“ AND „Surgery“; „Pheochromocytoma“ AND „Surgery“; „Adrenal incidentaloma“ AND „Surgery“; „Adrenocortical carcinoma“ AND „Surgery“; „Adrenal myelolipoma“ AND „Surgery“; „Adrenalectomy“ AND „perioperative management“ für den Zeitraum von 1/2000 – 6/2016 wurde durchgeführt und die identifizierten Publikationen von den einzelnen Arbeitsgruppen ausgewertet. Die identifizierten Publikationen stellen jedoch nur zu einem geringen Teil tatsächlich evidenz-basierte Leitlinien zur Nebennierenchirurgie dar und sind daher nur bedingt verwertbar. Klinische Studien zur operativen Therapie von Nebennierentumoren liegen überwiegend nur als retrospektive Analysen (Evidenzlevel III) vor und nur in Ausnahmefällen als randomisierte prospektive Studien (Evidenzlevel I und II). Die bestehenden Empfehlungen der American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) und der European Network for the Study of Adrenal Tumors (ENSAT), stellen derzeit die einzigen, auf umfangreichen Literaturanalysen mit Bewertung der Evidenzlevel gültigen Empfehlungen zur Therapie von inzidentellen Nebennierentumoren dar. Die neue S2k-Leitlinie wurde in Anlehnung an

die Empfehlungen der European Network for the Study of Adrenal Tumors (ENSAT), der European Society of Endocrine Surgeons, der American Association of Clinical Endocrinologists und der Associazione Medici Endocrinologi, der European Society of Endocrinology (ESE) und der British Endocrine Association, publizierter Metareview-Analysen und Originalarbeiten erarbeitet. Die zur Erarbeitung der Leitlinie herangezogenen Studien sind dem Literaturverzeichnis zu entnehmen.

- Bei der Darstellung der Inhalte wurde zwischen Kernaussagen/Schlüsselempfehlungen, deren Herleitung und der Darstellung der Primärliteratur (Evidenzangaben) unterschieden. Bei den Empfehlungen wird zwischen Empfehlungsgraden unterschieden, deren unterschiedliche Qualität bzw. Härte durch die Formulierung (z.B. "soll", "sollte", "kann") ausgedrückt wird. Empfehlungen *gegen* eine Intervention werden entsprechend sprachlich ausgedrückt. In der Regel bestimmt die Qualität der Evidenz (Evidenzstärke) den Empfehlungsgrad. Das heißt, eine Empfehlung auf Basis einer mittleren Evidenzstärke ist in der Regel mit einem mittleren Empfehlungsgrad verknüpft. Die Konsensstärke wurde mit starkem Konsens (>95% Zustimmung, +++), Konsens (>75-95% Zustimmung, ++) oder mehrheitliche Zustimmung (50-75% Zustimmung, +) entsprechend den AWMF-Regelwerk klassifiziert. Alle Empfehlungen wurden mit starkem Konsens oder im Konsens verabschiedet.

Ablauf des Konsensusverfahrens:

- Initiierung von 11 Arbeitsgruppen zur Aktualisierung/Überarbeitung der Teilbereiche Allgemeine Empfehlungen, hormoninaktive Tumore, primärer Hypercortisolismus, Androgen- und Östrogenproduzierende Tumore, primärer Hyperaldosteronismus, Phäochromozytome und Paragangliome, Neuroblastome, Ganglioneuroblastome und Ganglioneurome, Nebennierenkarzinome, Nebennierenmetastasen, peri- und postoperative Überwachung, zum postoperativen Management und der Nachsorge
- Versendung dieser Arbeitsversion an alle Mitglieder der Leitliniengruppe
- Registrierung der Stellungnahmen und Alternativvorschläge aller Teilnehmer zu allen Aussagen und Empfehlungen im Einzelumlaufverfahren durch die Koordinatoren und Erstellung von Konsentexten auf der Basis der Vorschläge
- Vorabstimmung aller Empfehlungen Empfehlungsgrade sowie der genannten Alternativen durch schriftliches Delphi-Verfahren
- Zirkulierung des konsentierten Manuskriptes an alle Mitglieder der Leitliniengruppe sowie der Vertreter der Fachgesellschaften und Organisationen mit der Möglichkeit zu Stellungnahmen und Alternativvorschlägen
- Abschließende Konsensuskonferenz unter Beteiligung aller Mitglieder der Leitliniengruppe sowie der Vertreter der Fachgesellschaften und Organisationen mit Diskussion und Abstimmung jeder einzelnen Empfehlung unter neutraler Moderation durch eine AWMF-Leitlinienberaterin (I. Kopp). Der Ablauf erfolgte als Nominaler Gruppenprozess mit Aufruf jeder Empfehlung, Gelegenheit zu Rückfragen, Erfassung und Zusammenführung von Änderungsanträgen durch die Moderatorin, Abstimmung über ursprüngliche Formulierung und jeden begründeten Änderungsantrag.

- Die Abstimmung jeder einzelnen Empfehlung beim Anwesenheitstreffen wurde nach abschließender redaktioneller Durchsicht der Empfehlungsformulierung und der Erläuterungstexte in offener Abstimmung konsentiert. Dabei wurde für jede einzelne Empfehlung die Zustimmung bzw. Ablehnungsquote erfaßt und niedergelgt. In diesem Prozeß sind auch Widersprüche und Änderungsvorschläge in einem neuerlichen Abstimmungsprozeß abschließend konsentiert worden. Alle Empfehlungen wurden im "starken Konsens" (Zustimmung von >95% der Teilnehmer) oder im Konsens (Zustimmung von >75% der Teilnehmer) verabschiedet.
- Überarbeitung der Erläuterungstexte zu den konsentierten Empfehlungen durch einzelne Arbeitsgruppen
- Zusammenführung des Manuskriptes durch Koordinatoren
- Zirkulierung des Manuskriptes an alle Mitglieder der Leitliniengruppe zur finalen Durchsicht und abschließenden KonsentierungVorlage des Manuskriptes beim Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV) mit der Möglichkeit zu Stellungnahmen und Alternativvorschlägen. Die konsentierten Empfehlungen wurden dabei nicht geändert.

1.3 Verbreitung, Implementierung und Evaluierung

Die S2k-Leitlinie operative Therapie von Nebennierentumoren wird als Langversion einschließlich Leitlinienreport, Kurzversion und Patientenversion kostenfrei über die Internetseite der AWMF zur Verfügung gestellt. Darüber hinaus wird sie in folgenden Formaten publiziert:

- Langversion in Innovative Surgical Science, open access Fachjournal der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie

- Kurzversion fachspezifisch in Langenbeck's Archives of Surgery, einem entsprechenden Organ der Fachgesellschaft Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Visceralchirurgie

1.4 Finanzierung der Leitlinie und Darlegung möglicher Interessenskonflikte

Die Erstellung der Leitlinie erfolgte in redaktioneller Unabhängigkeit. Fördermittel wurden nicht bereitgestellt.

Dem Bürgerhospital Frankfurt ist zu danken für die kostenfreie Überlassung von Räumlichkeiten und Technik für das Konsensustreffen der Leitliniengruppe.

Den Autoren und Teilnehmern am Konsensusverfahren ist sehr zu danken für ihre ausschließlich ehrenamtliche Arbeit.

Alle Teilnehmer der Konsensuskonferenz bzw. Autoren legten potentielle Interessenskonflikte anhand eines Formblatts dar, um der Gefahr von Verzerrungen entgegenzutreten, das zu Beginn der Arbeit an den Leitlinien von allen Teilnehmern ausgefüllt und an die Koordinatoren übermittelt wurde. Die Erklärungen liegen dem Leitlinienkoordinator und der AWMF vor und liegen in tabellarischer Zusammenfassung im Anhang vor. Die Inhalte wurden im Rahmen der Konsensuskonferenz in der gesamten Leitliniengruppe diskutiert und zum Umgang mit Interessenkonflikten beschlossen, Doppelabstimmungen vorzunehmen, wobei sich im ersten

Durchgang alle Teilnehmer, für die in Bezug auf die jeweils abzustimmende Empfehlung ein relevanter Interessenkonflikt festgestellt wurde (Mitgliedschaft in einem Advisory Board, Beratertätigkeit oder Eigentümerinteressen) sich der Stimme enthielten. Es folgte ein zweiter Durchgang, bei dem sich alle Teilnehmer an der Abstimmung beteiligten. Im Ergebnis ergaben sich in Bezug auf Inhalt und Konsensstärke keine Abweichungen bei den doppelten Abstimmungen.

1.5. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die Leitlinie wird laufend aktualisiert. Spätestens im Winter 2021 erfolgt eine vollständige Revision. Verantwortlich für das Aktualisierungsverfahren sind die Koordinatoren. Neu erscheinende wissenschaftliche Erkenntnisse werden von der Leitliniengruppe beobachtet und sich hieraus ergebende zwischenzeitliche Neuerungen/Korrekturen als Addendum publiziert (Internetversion, Fachzeitschriften). Gültig ist nur die jeweils neueste Version gemäß dem AWMF-Register. Kommentierungen und Hinweise für den Aktualisierungsprozess aus der Praxis sind ausdrücklich erwünscht und können an das Leitliniensekretariat gerichtet werden.

2. Empfehlungen

2.1 Präambel

Nebennierentumoren umfassen gut- und bösartige Veränderungen der Nebennieren, die die Morphologie und/oder Funktion betreffen. Ziel der Diagnostik ist die Zuordnung morphologischer und/oder funktioneller Veränderungen zur Evaluation der therapeutischen Möglichkeiten. Die Indikation zur operativen Behandlung basiert individuell auf der zugrundeliegenden Erkrankung unter Abwägung nicht-operativer Behandlungsverfahren und möglicher Komplikationen. Ziel der operativen Behandlung ist die sichere und möglichst dauerhafte Beseitigung der krankheitsverursachenden Nebennierenerkrankung. Die Behandlung erfordert in der Regel eine eingriffsspezifische Diagnostik zur individualisierten, risikoadaptierten Operationsplanung sowie die postoperative Verlaufskontrolle zur Komplikationserfassung und ggf. erforderlicher substitutiver Medikation. Das Abwägen alternativer Therapieoptionen und die Empfehlung für eine operative Behandlung sind ebenso wie die Einschätzung des individuellen Komplikationsrisikos Bestandteil des Patientenaufklärungsgesprächs.

2.2 Allgemeine Empfehlungen zur operativen Behandlung

Empfehlung (E1):

Hormonaktive Nebennierentumoren stellen in der Regel unabhängig von der Tumorgroße eine Operationsindikation dar. (Konsens+++)

Erläuterung:

Unilaterale und bilaterale Tumoren sollen bei nachgewiesener Hormonaktivität operativ entfernt werden. Der primäre Hyperaldosteronismus (ICD-10-GM-2018 E26.0) auf dem Boden einer bilateralen Hyperplasie ohne sichere Seitenzuordnung in der Bildgebung und/oder nach Durchführung der selektiven Nebennierenvenenblutentnahme stellt die einzige Ausnahme dar. Hier soll die Operationsindikation individuell getroffen und begründet werden. Die Radiofrequenzablation stellt in Ausnahmefällen eine Alternative zur Chirurgie dar. Der Tumordurchmesser von >3 cm ist dabei keine Kontraindikation. Die Erfahrungen sind limitiert und beziehen sich auf Fallbeschreibungen und kleine Fallserien unter Anwendung verschiedener Ablationsmethoden (Radiofrequenzablation, Kryoablation, Ethanol, Mikrowelle). Die Intervention wird in Vollnarkose durchgeführt, eine Antibiotikaphylaxe ist nicht nötig. Für den Behandlungseffekt sind manchmal mehrere Applikationen notwendig (Uppot RN et al., 2013).

Empfehlung (E2):

Bei gegebener Indikation zur Operation sollen primäre Nebennierentumoren ≤ 6 cm ohne Hinweise auf Malignität minimal-invasiv operiert werden. (Konsens+++)

Erläuterung:

Es besteht ein starker Konsens, dass die meisten Nebennierentumoren minimal-invasiv operiert werden sollten (Carr AA et al., 2016; Walz MK 2012). Tumordurchmesser und deutliche Hinweise auf Malignität in der präoperativen Bildgebung gelten als Grenzen der minimal-invasiven Chirurgie. Hinsichtlich der Tumorgröße wird vielfach von einer 6 cm-Regel ausgegangen, größere Tumore sollen konventionell-offen exstirpiert werden. Demgegenüber haben zahlreiche Untersuchungen gezeigt, dass auch bei großen Nebennierentumoren >6 cm bei entsprechender Expertise sicher minimal-invasiv vorgegangen werden kann (Palazzo FF et al., 2006; Walz MK et al., 2005). Aufgrund fehlender Evidenz kann deshalb die 6 cm-Regel nicht als absolute Grenze angesehen werden. Diese Entscheidung bedarf der besonderen Aufklärung und Einverständnis der Patienten. Deshalb kann die Adrenalectomie, wenn der Tumor ohne Kapselruptur vollständig entfernbar ist, unabhängig von der Tumorgröße minimal-invasiv erfolgen (Tischler AS et al., 2008).

Empfehlung (E3):

Laparoskopische und retroperitoneoskopische Verfahren sind gleichwertig. Die Wahl des Zugangswegs ist abhängig von der Erfahrung und der Präferenz des Operateurs. (Konsens+++)

Erläuterung:

Die laparoskopische Adrenalectomie (AE) hat sich nach der Erstbeschreibung 1992 (Gagner et al., 1992; Higashihara et al., 1992) technisch nicht wesentlich verändert und ist wegen des vertrauten Zugangs und Orientierung vielerorts die bevorzugte Methode. Die retroperitoneoskopische AE ist mittlerweile eine etablierte und weltweit verbreitete Alternative geworden (Walz et al., 2006). Die Überlegenheit eines Zugangswegs lässt sich nicht belegen. In mehreren Studien erscheint die retroperitoneoskopische AE vorteilhaft (kürzere Operationszeit, weniger Schmerzen, schnellere postoperative Erholung) (Conzo et al., 2016). Es ist deshalb dem Chirurgen überlassen, welche Methode er gemäß persönlicher Ausbildung und Expertise anwendet.

Empfehlung (E4):

Hormoninaktive Tumoren (Ausnahme Myelolipom) sollen ab einem Durchmesser von >6 cm wegen des Malignitätsrisikos offen operiert werden.

Für Tumoren zwischen 4-6 cm soll die Operationsindikation individuell getroffen werden.

Bei hormoninaktiven Tumoren <4 cm ohne Hinweise auf Malignität sollte auf eine Operation verzichtet werden. Die Operationsindikation soll interdisziplinär getroffen werden. (Konsens+++)

Erläuterung:

Die Operationsindikation für hormoninaktive Tumoren wird in Abhängigkeit von der Tumorgöße und der Morphologie in der Bildgebung gestellt. Nachgewiesen ist der Zusammenhang von Tumorgöße und Malignitätsrisiko. In einer Essener Serie liegt die Inzidenz von Malignomen für 5-8 cm messende Nebennierentumore bei 5%, sie steigt exponentiell bis auf 60% für Tumoren >8 cm an (Walz, 2012). In einer Studie aus Wien beträgt die Inzidenz von Nebennierenrindenzinomen 2,8% für Tumore <6 cm und steigt auf 19% für Tumore >6 cm (Asari et al., 2012). Nach einer Übersichtsarbeit der Europäischen Gesellschaft für Endokrine Chirurgie (ESES) und European Network for the Study of Adrenal Tumours (ENSAT) liegt das Malignitätsrisiko für Tumore <4 cm bei 2% und steigt auf 10% für Tumore ≥4 cm (Gaujoux et al., 2017). Anhand der vorliegenden Daten sollte deshalb die Operationsindikation für Tumore <4 cm begründet werden und am besten interdisziplinär getroffen werden. Problematisch ist die Einschätzung des Malignitätsrisikos anhand bildgebender Verfahren. Nur die erkennbare Infiltration von Nachbarstrukturen oder Feststellung von Fernmetastasen sind Malignom-beweisend. Die Bestimmung der Hounsfield-Einheiten (HU) kann zusätzliche Hinweise geben: Läsionen mit <10 HU im Nativ-CT sind mit einer Sensitivität und Spezifität von ca. 70% bzw. 95% als Adenome klassifizierbar (Boland et al., 1998). Die Erfahrung aus der Praxis zeigt, dass die Bewertung anderer morphologischer Eigenschaften wie degenerative Veränderungen oder Nekrosen innerhalb des Tumors wenig aussagekräftig sind. Neben der Computertomographie ist die MRT mit chemical shift-Bildgebung in der Diagnostik von Nebennierenadenomen etabliert (Israel et al., 2004).

Empfehlung (E5):

Für die offene Adrenalektomie sollen der transabdominale bzw. der thorako-abdominale Zugang bevorzugt werden, da die Hauptindikation zum offenen Verfahren malignomverdächtige große Tumore sind. (Konsens+++)

Erläuterung:

Für Tumoren >6 cm oder bei hochgradigem Verdacht auf Karzinom in der Bildgebung sollte in der Regel ein offenes Vorgehen gewählt werden. Dennoch sprechen die Ergebnisse der Laparoskopie beim Nebennierenrindenzinom zugunsten der Anwendung der minimal-invasiven Operationsverfahren auch bei größeren Tumoren. Eine deutsche Studie konnte zeigen, dass Rezidivrate und Prognose nicht schlechter sind als beim offenen Vorgehen (Brix et al., 2010). Die gleiche Schlussfolgerung wurde in einer italienischen multizentrischen Studie gezogen (Lombardi et

al., 2013). Daher kann bei großer Expertise in der minimal-invasiven Adrenalektomie im Einzelfall nach ausführlicher Aufklärung des Patienten bei Tumoren bis ca. 10 cm auch ein minimal-invasives Vorgehen gewählt werden.

Empfehlung (E6):

Die „single-port“ Adrenalektomie ist bei entsprechender Expertise gleichwertig zur Mehr-Port Adrenalektomie. Die Anwendung eines Operationsroboters für die minimal-invasive Adrenalektomie zeigt bisher keinen Vorteil. (Konsens+++)

Erläuterung:

Die Berichte über „single-port“ AE sind limitiert, dennoch konnte die Machbarkeit dieser Operation gezeigt werden. Das ansprechende kosmetische Ergebnis und die geringeren postoperativen Schmerzen stellen die Vorteile der Methode dar, im Gegenzug ist eine signifikant längere Operationszeit zu verzeichnen (Wang et al., 2013). Die Anwendung eines Operationsroboters ist mit keinem Vorteil und mehr Kosten verbunden (Nomine-Criqui et al., 2015; Okoh, 2015). Anhand derzeitiger Literaturdaten kann die Anwendung eines Roboters für die AE nicht empfohlen werden (Brandao et al., 2014).

Empfehlung (E7):

Die Standardtherapie unilateraler Tumoren ist die Adrenalektomie.

Die Nebennieren-erhaltende Resektion kann erfolgen, wenn der hormonaktive primäre Tumor dabei vollständig entfernt werden kann. (Konsens+++)

Erläuterung:

Die AE ist die Standardtherapie für alle operationspflichtigen Tumoren, wobei die Nebennierenresektion im Hinblick auf den Funktionserhalt der Nebennierenrinde zunehmend an Bedeutung gewonnen hat. Der Erhalt der adrenokortikalen Funktion kann durch das Belassen eines Drittels einer Nebenniere erreicht werden (Brauckhoff et al., 2003). Dabei muss die Nebennierenvene nicht zwingend erhalten werden (Alesina et al., 2012). Die Nebennierenteilresektion hat einen Stellenwert bei der Behandlung von Patienten mit Conn-Syndrom, das von kleinen Tumoren verursacht wird. In einer Untersuchung von 180 Patienten mit Conn-Syndrom konnte gezeigt werden, dass die Normalisierung des Blutdrucks nach Resektion sogar häufiger erreicht wurde als nach AE (Walz, 2009). Ebenfalls möglich scheint die Teilresektion bei Cushing-Adenom, ist aber nicht weit verbreitet. In einer Serie von 170 Patienten mit Cushing-Syndrom, wurden 35 erfolgreich teilreseziert, ohne Rezidiv in der Nachsorge (Alesina et al., 2010).

Empfehlung (E8):

Bei bilateralen Tumoren sollte der operative Eingriff mit dem Ziel des adrenokortikalen Funktionserhalts angestrebt werden. Hierbei soll der Erhalt von mindestens einem Drittel einer Nebenniere erreicht werden. Die zentrale Nebennierenvene muss nicht erhalten werden.

(Konsens+++)

Erläuterung:

Hereditäre, insbesondere bilaterale Phäochromozytome und das Cushing-Syndrom bei bilateraler makronodulärer Hyperplasie stellen die ideale Indikation für eine parenchymerhaltende Nebennierenresektion dar. Typische Komplikationen der Corticoid-Substitutionstherapie wie chronische Müdigkeit und Erschöpfung, Hypocortisolismus bis hin zum Tod (Telenius-Berg et al., 1989; Lairmore, 1993) können hierdurch vermieden werden. So konnte in einer Studie aus dem Jahr 2012 gezeigt werden, dass die Nebennierenresektion bei 60 von 66 Patienten mit bilateralen (hereditären) Phäochromozytomen einen Funktionserhalt erlaubte (Alesina et al., 2012). Abzuwägen ist dabei der Vorteil des Funktionserhalts gegenüber dem Risiko des lokalen Tumorrezidivs in der Restnebeniere. Derzeit liegen nur Daten für Patienten mit MEN2a vor. Das Rezidivrisiko nach der Resektion wird auf 30% nach 10 Jahren geschätzt. Im Gegensatz dazu besteht nach bilateraler AE ein 20%-Risiko, eine schwere Addison-Krise zu entwickeln bis hin zum Tode (1/9 Patienten) (Asari et al., 2006). Das Auftreten familiärer Phäochromozytome ist deutlich höher als zuvor angenommen. In einer umfassenden Analyse der potentiellen Risikofaktoren für zugrundeliegende Genmutationen konnte eine Inzidenz von 19% hereditärer Phäochromozytomen festgestellt werden (Erlic et al., 2009). Es wurden in univariater Analyse sieben Risikofaktoren identifiziert: Geschlecht, Alter, Tumorbiologie, Anzahl der Tumoren, Tumorlokalisierung, zervikale Paragangliome und positive Familienanamnese. Dagegen wurden nur vier Risikofaktoren (Alter <45 Jahre, extraadrenale Tumorlokalisierung, zervikale Paragangliome in der Eigenanamnese, Anzahl der Tumore) in multivariater Analyse bestätigt (Erlic et al., 2009). Die Studienempfehlung lautete deshalb, die parenchymschonende Nebennierenresektion für jeden Patienten der o.g. Risikogruppen in Betracht zu ziehen, da das metachrone bilaterale Auftreten der Erkrankung nicht ausgeschlossen werden kann. Ebenfalls sinnvoll erscheint die Resektion für Patienten mit Cushing- und subklinischem Cushing-Syndrom auf dem Boden einer makronodulären Hyperplasie. In einer Serie von 42 Patienten mit bilateraler makronodulärer Hyperplasie konnte bei 39 Patienten ein Erhalt der adrenokortikalen Funktion erreicht werden. Vierzehn Patienten konnten ohne Cortisontherapie entlassen werden, weitere 16 entwickelten in der Nachsorge Substitutionsfreiheit, so dass insgesamt in über 70% der Fälle das Ziel Therapiefreiheit erzielt wurde. Das Operationsverfahren führte bei 36 Patienten zur

Heilung, ein Rezidiv des Hypercortisolismus führte bei zwei Patienten zur Reoperation (Lowery et al., 2017).

Empfehlung (E9):

Asymptomatische Myelolipome und asymptomatische Nebennierenzysten stellen keine Operationsindikation dar. Der Tumordurchmesser ist prognostisch unbedeutend, da es sich um gutartige Tumoren handelt. (Konsens+++)

Erläuterung:

Zysten und Myelolipome (ICD-10-GM-2018 D35.0, D35.5-8) sind gutartige Tumoren der Nebenniere. Flankenschmerzen bedingt durch die Größe des Tumors oder eine Einblutung im Retroperitoneum können selten eine Operationsindikation darstellen (Kerkhofs et al., 2015).

Empfehlung (E10):

Beim Nebennierenrindenzinom soll eine offene Adrenaektomie erfolgen. Bei Tumoren <6 cm ohne Hinweis auf lokale oder Lymphknoteninfiltration (ENSAT Std. I+II) kann bei vorhandener Expertise auch eine minimal-invasive Adrenaektomie erfolgen. (Konsens+++)

Beim Nebennierenrindenzinom ohne Hinweis auf Fernmetastasierung sollte eine radikale Primärtumorresektion ohne Kapseleröffnung mit lokoregionärer Lymphadenektomie erfolgen. Die Indikation zur Resektion bei oligo-metastasierten Tumoren soll individuell geprüft werden. (Konsens+++)

Erläuterung:

Die Entscheidung des optimalen Zugangswegs (laparoskopisch vs. offen) bei Verdacht auf Nebennierenkarzinom (ICD-10-GM-2018 C74., C74.9) sollte in Abhängigkeit des jeweils vorliegenden Risikoprofils des Tumors zu Kapselruptur und inkompletter Entfernung und nur bei entsprechend vorhandener Expertise der Klinik getroffen werden, wobei die offene AE die Therapie der Wahl für Tumoren >6 cm und klaren Hinweisen auf Infiltration von Nachbarstrukturen darstellt. Obwohl die Inzidenz von Lymphknotenmetastasen beim Nebennierenrindenzinom etwa 20% beträgt, ist der Stellenwert der Lymphadenektomie umstritten und wird eher selten durchgeführt (Gaujoux et al., 2012). Laut deutschem Nebennierenkarzinomregister (2012) wurden nur knapp 17% der Patienten einer Lymphadenektomie unterzogen (Reibetanz et al., 2012). Immerhin beschreiben die Autoren einen positiven Effekt auf die Gesamtprognose. Diese Ergebnisse konnte in einer amerikanischen Studie mit über 1500 Patienten aber nicht bestätigt werden (Nilubol et al., 2016). Trotzdem plädieren

die Autoren beider Studien für die Lymphadenektomie als festem Bestandteil der chirurgischen Therapie, mindestens für die Fälle mit nachgewiesener Lymphknotenvergrößerung in der präoperativen Bildgebung und lokal fortgeschrittener Tumore (T3 und T4). Es liegt aber keine Definition zur Ausdehnung der erforderlichen Lymphadenektomie und die zu berücksichtigenden Differenzen links- und rechtsseitiger Tumore hierzu vor (Reibetanz et al., 2012; Nilubol et al., 2016).

Empfehlung (E11):

Bei ACTH-bedingtem Cushing-Syndrom kann eine bilaterale Adrenalektomie als ultima ratio durchgeführt werden, wenn kausale Therapieformen versagen. (Konsens+++)

Erläuterung:

Die transsphenoidale Tumorexstirpation aus der Hypophyse stellt mit einer Heilungsrate von 42-97% (Median 78%) die Therapie der Wahl beim ACTH-bedingten Cushing-Syndrom (ICD-10-GM-2018 E24.0) dar (Petersenn et al., 2015). Immerhin benötigen aber 31% der Patienten im Verlauf der Erkrankung eine weitere Therapie aufgrund von inkompletter Tumorentfernung (22% der Fälle) oder Rezidiv (9% der Fälle). Die bilaterale Adrenalektomie kann nach Versagen einer erneuten neurochirurgischen Intervention sowie nach der Bestrahlung des Hypophysentumors in Erwägung gezogen werden. Sie führt zu rascher Verbesserung der klinischen Symptomatik und ist mit einer sehr niedrigen Rezidivrate (2%) verbunden (Ritzel et al., 2013). Die bilaterale Adrenalektomie kann auch bei paraneoplastischem Cortisolexzess als ultima ratio in Erwägung gezogen werden, wenn alle anderen Therapiemodalitäten versagt haben.

Empfehlung (E12):

Die Indikation zur Resektion von Nebennierenmetastasen sollte individuell gestellt werden. (Konsens+++)

Die Resektion von Nebennierenmetastasen kann minimal-invasiv erfolgen. Bei einer Größe >6 cm oder Nachweis von Infiltration in Nachbarstrukturen sollte eine offene Operation erfolgen. (Konsens++)

Erläuterung:

Der Stellenwert der AE für die Behandlung von Nebennierenmetastasen (ICD-10-GM-2018 C79.9) wurde in einer Übersichtsarbeit der Europäischen Gesellschaft für Endokrine Chirurgie (ESES) definiert (Sancho et al., 2012). Die Kontrolle extraadrenaler Tumormanifestationen und der Allgemeinzustand des Patienten im Hinblick auf die anstehende Operation sind die entscheidenden Parameter für die Entscheidung zur AE. Die bioptische Sicherung der Metastase ist nicht erforderlich,

wenn die präoperative Bildgebung und die Anamnese oder der klinische Verlauf der Erkrankung dafür sprechen. Für einige Tumorentitäten kann ein Vorteil für den Patienten nachgewiesen werden (Vazquez et al., 2012). Ein Zeitintervall <2 Jahre zwischen Diagnosestellung des Primarius und Auftreten der Nebennierenmetastase, weitere Fernmetastasen und eine inkomplette Resektion sind Risikofaktoren für eine schlechtere Prognose. Im individuellen Therapiekonzept kann die AE auch als Palliation angeboten werden, z.B. bei therapierefraktären Schmerzen. Die minimal-invasiven Operationsverfahren zeigen vergleichbare Ergebnisse wie die konventionelle AE und sollten deshalb unter Berücksichtigung der Expertise erwogen werden (Bradley et al., 2014). Die offene Operation bleibt die Therapie der Wahl, falls eine multiviszzerale Resektion notwendig ist. Für Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand oder ablehnender Haltung zur Operation, kann eine Radiofrequenzablation (RFA) durchgeführt werden. Eine Studie aus der Mayo-Klinik konnte zeigen, dass die Thermoablation von Nebennierenmetastasen mit hoher Trefferquote durchgeführt werden kann (35 von 36 Patienten, 97%). Die Inzidenz lokoregionärer Rezidive in dieser Serie beträgt 9%, eine lokale Kontrolle der Erkrankung nach 2 Jahren follow-up wurde bei 31 Patienten erreicht (Welch et al., 2014).

Literatur:

Alesina PF, Hommeltenberg S, Meier B, Petersenn S, Lahner H, Schmid KW, Mann K, Walz MK (2010) Posterior retroperitoneoscopic adrenalectomy for clinical and subclinical Cushing's syndrome. *World J Surg* 34:1391-1397

Alesina PF, Hinrichs J, Meier B, Schmid KW, Neumann HP, Walz MK (2012) Minimally invasive cortical-sparing surgery for bilateral pheochromocytomas. *Langenbeck's Arch Surg* 397:233-238

Asari R, Koperek O, Niederle B (2012) Endoscopic adrenalectomy in large adrenal tumors. *Surgery* 152:41-49

Carr AA, Wang TS (2016) Minimally invasive adrenalectomy. *Surgical Oncology Clinics of North America* 25:139-152

Boland GW, Lee MJ, Gazelle GS, Halpern EF, McNicholas MM, Mueller PR (1998) Characterization of adrenal masses using unenhanced CT: an analysis of the CT literature. *Am J Roent* 171:201-204

Bradley CT, Strong VE (2014) Surgical management of adrenal metastases. *J Surg Oncol* 109:31-35

Brandao LF, Autorino R, Laydner H, Haber GP, Ouzaid I, De Sio M, Perdona S, Stein RJ, Porpiglia F, Kaouk JH (2014) Robotic versus laparoscopic adrenalectomy: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 65:1154-1161

Brauckhoff M, Gimm O, Thanh PN, Bär A, Ukkat J, Brauckhoff K, Bönsch T, Dralle H (2003) Critical size of residual adrenal tissue and recovery from impaired early postoperative adrenocortical function after subtotal bilateral adrenalectomy. *Surgery* 134:1020-1028

Brix D, Allolio B, Fenske W, Agha A, Dralle H, Jurowich C, Langer P, Mussack T, Nies C, Riedmiller H, Spahn M, Weismann D, Hahner S, Fassnacht M; German Adrenocortical Carcinoma Registry Group (2010) Laparoscopic versus open adrenalectomy for adrenocortical carcinoma: surgical and oncologic outcome in 152 patients. *Eur Urol* 58:609-615

Conzo G, Tartaglia E, Gambardella C, Esposito D, Sciascia V, Mauriello C, Nunziata A, Siciliano G, Izzo G, Cavallo F, Thomas G, Musella M, Santini L (2016) Minimally invasive approach for adrenal lesions: systematic review of laparoscopic versus retroperitoneoscopic adrenalectomy and assessment of risk factors for complications. *Int J Surg* 28:S118-123

Erlic Z, Rybicki L, Peczkowska M, Golcher H, Kann PH, Brauckhoff M, Mussig K, Muresan M, Schaffler A, Reisch N, Schott M, Fassnacht M, Opocher G, Klose S, Fottner C, Forrer F, Plockinger U, Petersenn S, Zabolotny D, Kollukch O, Yaremchuk S, Januszewicz A, Walz MK, Eng C, Neumann HP; European-American Pheochromocytoma Study Group (2009) Clinical predictors and algorithm for the genetic diagnosis of pheochromocytoma patients. *Clin Canc Res* 15:6378-6385

27. Lowery AJ, Seeliger B, Alesina PF, Walz MK (2017) Posterior retroperitoneoscopic adrenal surgery for clinical and subclinical Cushing's syndrome in patients with bilateral adrenal disease. *Langenbeck's Arch Surg* 402:775-785

Gagner M, Lacroix A, Bolté E (1992) Laparoscopic adrenalectomy in Cushing's syndrome and pheochromocytoma. *N Eng J Med* 327:1033

Gaujoux S, Brennan MF (2012) Recommendation for standardized surgical management of primary adrenocortical carcinoma. *Surgery* 152:123-132

Gaujoux S, Mihai R (2017) European Society of Endocrine Surgeons (ESES) and European Network for the Study of Adrenal Tumours (ENSAT) recommendations for the surgical management of adrenocortical carcinoma. Joint working group of ESES and ENSAT. *Br J Surg* 104:358-376

Higashihara E, Tanaka Y, Horie S, Aruga S, Nutahara K, Homma Y, Minowada S, Aso Y (1992) A case report of laparoscopic adrenalectomy. *Nih Hin Gak Zas* 83:1130-1133

Israel GM, Korobkin M, Wang C, Hecht EN, Krinsky GA (2004) Comparison of unenhanced CT and chemical shift MRI in evaluating lipid-rich adrenal adenomas. *AJR Am J Roentgenol*: 183:215-219

Lairmore TC, Ball DW, Baylin SB, Wells SA, Jr (1993) Management of pheochromocytomas in patients with multiple endocrine neoplasia type 2 syndromes. *Ann Surg* 217:595-601

25. Asari R, Scheuba C, Kaczirek K, Niederle B (2006) Estimated risk of pheochromocytoma recurrence after adrenal-sparing surgery in patients with multiple endocrine neoplasia type 2a. *Arch Surg* 141:1199-1205

Kerkhofs TM, Roumen RM, Demeyere TB, van der Linden AN, Haak HR (2015) Adrenal tumors with unexpected outcome: a review of the literature. *Int J Endocrinol* 710514. doi:10.1155/2015/710514

Lombardi CP, Raffaelli M, De Crea C, Boniardi M, De Toma G, Marzano LA, Miccoli P, Minni F, Morino M, Pelizzo MR, Pietrabissa A, Renda A, Valeri A, Bellantone R (2012) Open versus endoscopic adrenalectomy in the treatment of localized (stage I/II) adrenocortical carcinoma: results of a multiinstitutional Italian survey. *Surgery* 152:1158-1164

Nilubol N, Patel D, Kebebew E (2016) Does lymphadenectomy improve survival in patients with adrenocortical carcinoma? A population-based Study. *World J Surg* 40:697-705

32. Petersenn S, Beckers A, Ferone D, Van der Lely AJ, Bollerslev J, Boscaro M, Brue T, Bruzzi P, Casanueva FF, Chanson P (2015) Therapy of endocrine disease: outcomes in patients with Cushing's disease undergoing transsphenoidal surgery: systematic review assessing criteria used to define remission and recurrence. *Eur J of Endocrinol* 172: R227–R239

Nomine-Criqui C, Brunaud L, Germain A, Klein M, Cuny T, Ayav A, Bresler L (2015) Robotic lateral transabdominal adrenalectomy. *J Surg Oncol* 112:305-309

Okoh AK, Yigitbas H, Berber E (2015) Robotic posterior retroperitoneal adrenalectomy. *J Surg Oncol* 112:302-304

Palazzo FF, Sebag F, Sierra M, Ippolito G, Souteyrand P, Henry JF (2006) Long-term outcome following laparoscopic adrenalectomy for large solid adrenal cortex tumors. *World J Surgery* 30:893-898

Uppot RN, Gervais DA (2013) Imaging-guided adrenal tumor ablation. *Am J Roent* 200:1226-1233

Reibetanz J, Jurowich C, Erdogan I, Nies C, Rayes N, Dralle H, Behrend M, Allolio B, Fassnacht M, German ACC Study Group (2012) Impact of lymphadenectomy on the oncologic outcome of patients with adrenocortical carcinoma. *Ann Surg* 255:363-369

Ritzel K, Beuschlein F, Mickisch A, Osswald A, Schneider HJ, Schopohl J, Reincke M. Clinical review: outcome of bilateral adrenalectomy in Cushing's syndrome: a systematic review (2013). *J Clin Endocrinol Metab* 98: 3939–3948

Sancho JJ, Triponez F, Montet X, Sitges-Serra A (2012) Surgical management of adrenal metastases. *Langenbeck's Arch Surg* 97:179-194

Telenius-Berg M, Ponder MA, Berg B, Ponder BA, Werner S (1989) Quality of life after bilateral adrenalectomy in MEN 2. *Henry Ford Hosp Med J* 37:160-163

Tischler AS (2008) Pheochromocytoma and extra-adrenal paraganglioma: updates. *Arch Pathol Lab Med* 132:1272-1284

Vazquez BJ, Richards ML, Lohse CM, Thompson GB, Farley DR, Grant CS, Huebner M, Moreno J (2012) Adrenalectomy improves outcomes of selected patients with metastatic carcinoma. *World J Surg* 36:1400-1405

Walz MK (2009) Adrenalectomy for preservation of adrenocortical function. Indication and results. *Chirurg* 80:99-104

Walz MK, Petersenn S, Koch JA, Mann K, Neumann HP, Schmid KW (2005) Endoscopic treatment of large primary adrenal tumours. *Br J Surg* 92:719-723

Walz MK, Alesina PF, Wenger FA, Deligiannis A, Szuczik E, Petersenn S, Ommer A, Groeben H, Peitgen K, Janssen OE, Philipp T, Neumann HP, Schmid KW, Mann K (2006) Posterior retroperitoneoscopic adrenalectomy-results of 560 procedures in 520 patients. *Surgery* 140:943-948

Walz MK (2012) Minimally invasive adrenal gland surgery. Transperitoneal or retroperitoneal approach? *Chirurg* 83:536-545

Wang L, Wu Z, Li M, Cai C, Liu B, Yang Q, Sun Y (2013) Laparoendoscopic single-site adrenalectomy versus conventional laparoscopic surgery: a systematic review and meta-analysis of observational studies. J Endourol Soc 27:743-750

Welch BT, Callstrom MR, Carpenter PC, Wass CT, Welch TL, Boorjian SA, Nichols DA, Thompson GB, Lohse CM, Erickson D, Leibovich BC, Atwell TD (2014) A single-institution experience in image-guided thermal ablation of adrenal gland metastases. J Vasc Interv Radiol 25:593-598

2.3. Conn-Syndrom (primärer Hyperaldosteronismus, PHA)

Empfehlung (E13):

Präoperativ soll der primäre Hyperaldosteronismus (PHA) biochemisch gesichert sein (z.B. Renin-Aldosteron-Quotient (RAQ), Kochsalz-Belastungstest). (Konsens+++)

Erläuterung:

Beim primären Hyperaldosteronismus (PHA) (ICD-10-GM-2018 E26.0) liegt eine autonome, d.h. reninunabhängige Aldosteronsekretion vor. Durch die Bestimmung des Aldosteron-Renin-Quotienten (ARQ) können auch Patienten mit einem milden primären Hyperaldosteronismus erkannt werden (Hiramatsu et al., 1981; Gordon et al., 2001). Die Bestimmung dieses Quotienten ist ein exzellenter Screening-Test bei der Diagnostik des primären Hyperaldosteronismus und gibt, sofern pathologisch, Anlass zu weitergehender Diagnostik.

Es wird empfohlen, den Screening-Test bei Patienten durchzuführen mit:

- schwerer Hypertonie (>160/100 mmHg)
- medikamentös schwer einstellbarer Hypertonie
- der Kombination von Hypertonie und Hypokaliämie (auch Diuretika-induzierte Hypokaliämie)
- Hypertonie und Inzidentalom der Nebenniere
- Hypertension und Familienanamnese zerebrovaskulärer Ereignisse oder Hypertonie in jungem Alter (<40 Jahre)

(Funder et al., 2008; Potthoff et al., 2012)

Der ARQ kann durch eine Vielzahl von Medikamenten verfälscht werden. Insbesondere Medikamente, die in den Renin-Angiotensin-Aldosteron-Regulationsmechanismus eingreifen, können die Diagnostik stark verfälschen. Vor allem Spironolacton, ACE-Hemmer und ATIII-Inhibitoren sollten mindestens drei Wochen vor der Untersuchung abgesetzt werden. Auch andere Diuretika und Betablocker können das Ergebnis verfälschen. Bei den genannten Medikamenten handelt es sich um Substanzen, die zur Therapie des bei diesen Patienten oft schwer einstellbaren Hypertonus

verwendet werden. Alphablocker und Kalziumantagonisten vom Verapamil-Typ sind unkritisch und sollten in der Phase der Diagnostik bevorzugt eingesetzt werden. Nicht bei allen Patienten ist dies möglich. Die Umstellung der Medikation bzw. das Absetzen von störenden Substanzen ist mit einer nicht unerheblichen Komplikationsrate assoziiert (Fischer et al., 2011).

Betablocker bedingen einen falsch niedrigen Reninspiegel (Browne et al., 2016). Die Einnahme von Betablockern kann also zu einem falsch positiven Testergebnis führen. Ist der Test unter Betablocker-Einnahme jedoch negativ, kann man sehr sicher davon ausgehen, dass tatsächlich kein PHA vorliegt.

Bei Patienten mit einem auffälligen ARQ sollte eine Bestätigungsdiagnostik durchgeführt werden. Hierzu stehen verschiedene Tests zu Verfügung (Funder et al., 2008; Namba et al., 2012). Der am häufigsten durchgeführte Bestätigungstest ist der intravenöse Kochsalz-Belastungstest. Physiologischerweise bedingt die Zufuhr von Kochsalz und intravenöser Flüssigkeit einen Abfall der Aldosteronsekretion. Bei einer autonomen Aldosteronsekretion fällt der Aldosteronspiegel daher nicht adäquat ab. Für den Test sollte der Patient 30 Minuten gelegen haben. Dann wird eine Blutprobe zur Bestimmung des basalen Plasmaaldosteronspiegels abgenommen. Nach einer Infusion von 2 Litern einer 0,9%-igen NaCl-Lösung über 4 Stunden wird erneut die Plasmaaldosteron-Konzentration bestimmt. Liegt sie jetzt noch über einem Grenzwert von 100 ng/l, kann ein PHA als gesichert angesehen werden. Ein Wert von unter 50 ng/l schließt die Diagnose sicher aus. Werte zwischen 50 und 100 ng/l lassen keine eindeutige Diagnose zu und erfordern in der Regel eine weitergehende Diagnostik.

Empfehlung (E14):

Präoperativ soll durch Bildgebung und Lokalisationsdiagnostik eine Seitenbestimmung (Lateralisierung) der Erkrankungsursache bei PHA erfolgen, da dies die Operationsindikation und Operationsstrategie bestimmt. (Konsens+++)

Präoperativ soll eine Schnittbildgebung mit Kontrast-CT oder eine MRT erfolgen. Ergänzend kann eine Endosonographie durchgeführt werden. (Konsens+++)

Bei unklarer Lokalisation in der Bildgebung sollte präoperativ ein adrenales Venensampling (AVS) zur funktionellen Lateralisierung des PHA vorgenommen werden. Bei eindeutiger Seitenzuordnung in der Schnittbildgebung kann bei Einverständnis des detailliert aufgeklärten Patienten zum Risiko der Entfernung hormoninaktiver Tumore und Verknennung kontralateraler Nebennieren-Pathologien auf das AVS verzichtet werden.

Bei Pat. <40 Jahren mit eindeutig einseitigem Tumor und bildgebend unauffälliger kontralateraler Nebenniere soll auf eine AVS verzichtet werden. (Konsens+++)

Erläuterung:

Nur Patienten mit einem PHA, bei denen sich die vermehrte Aldosteronproduktion eindeutig einer Nebenniere zuordnen lässt, sollten operativ behandelt werden. Demgegenüber werden Patienten mit einem PHA, bei denen die vermehrte Aldosteronproduktion gleichermaßen in beiden Nebennieren stattfindet (aufgrund einer bilateralen Nebennierenrindenhypertrophie), konservativ medikamentös behandelt. Insofern kommt der bildgebenden Diagnostik und der Zuordnung der vermehrten Aldosteronproduktion auf eine der beiden Nebennieren für die Stellung der Operationsindikation und für die Planung des Eingriffs eine besondere Bedeutung zu.

Die zumeist geringe Tumorgroße erschwert den bildgebenden Nachweis. Zudem ist die Funktionalität einer nachgewiesenen Raumforderung nur schwer zu belegen. Die meisten für einen PHA ursächlichen Nebennierenadenome sind weniger als 2 cm groß.

Computertomographie und Magnetresonanztomographie gelten als Standarddiagnostik für die Bildgebung beim PHA. Sie dienen der Lokalisation und der initialen Subtypisierung der verschiedenen Formen des PHA (Funder et al., 2008). Aus klinischer Sicht gibt es den Befund der normalen Nebenniere, des unilateralen Makroadenoms (>1 cm), der Verdickung der Nebenniere, des unilateralen Mikroadenoms (≤1 cm) sowie der bilateralen makro- oder mikronodulären Hyperplasie und des Nebennierenkarzinoms. Nebennierenkarzinome mit dem klinischen Bild eines Hyperaldosteronismus sind meistens größer als 4 cm. Die radiologischen Malignitätskriterien entsprechen denen anderer Nebennierenkarzinome (Agha et al., 2014).

Das aldosteronproduzierende Adenom (APA) erscheint bei der CT-Untersuchung in der Regel als kleiner hypodenser Knoten. Die unilaterale adrenale Hyperplasie (UAH) oder die bilaterale adrenale Hyperplasie (BAH) können in der CT als normale oder knotig veränderte Nebennieren erscheinen. Die Unterscheidung zwischen APA und primär adrener Hyperplasie (PAH) ist insofern schwierig (Iacobone et al., 2012). Dies wird durch ein physiologisches und pathologisches Kontinuum zwischen solitären unilateralen APA, bilateralen oder Doppeladenomen, primärer unilateraler Hyperplasie oder bilateraler mikro- oder makronodulärer Hyperplasie sowie hormonell inaktiven Primärtumoren erschwert. Tendenziell sind Patienten mit APA jünger, weisen eine schwerere Hypertonie und Hypokaliämie sowie höhere Plasmaaldosteronspiegel auf.

Die MRT kann alternativ zur CT-Untersuchung eingesetzt werden. Mit Ausnahme der dabei vermiedenen Strahlenexposition bietet sie gegenüber der CT bzgl. der Subtypspezifizierung keinen Vorteil (Funder et al., 2008).

Die endosonographische Untersuchung der Nebennieren kann für den morphologischen Nachweis eines Nebennierentumors sehr hilfreich sein (Waldmann et al., 2007).

Das adrenale Venensampling (AVS) (selektiver Nebennierenvenenkatheter) gestattet die funktionelle Seitenbestimmung des primären Hyperaldosteronismus. Die invasive Untersuchungsmethode zeigt bei erfahrenen Untersuchern eine Komplikationsrate von bis zu 2,5% (Rossi et al., 2012). Das Untersuchungsergebnis hängt im hohen Maße von der Erfahrung des Untersuchers ab. Insbesondere die Kanülierung der rechten Nebennierenvene ist schwierig und hat eine Erfolgsrate von günstigstenfalls 75%-95% (Young et al., 2004; Vonend et al., 2011; Lim et al., 2014). Es gibt verschiedene Protokolle für die Durchführung des AVS, u. a. das sequentielle oder simultane bilaterale AVS mit und ohne ACTH-Stimulation. Zur korrekten Interpretation der Daten muss in den Proben auch der Cortisolspiegel bestimmt werden, um einen Aldostron-Cortisol-Quotienten berechnen zu können. In Abhängigkeit von der Festlegung des Cut-Off-Wertes dieser kortisolkorrigierten Aldosteronratio sind die Sensitivitäten für die Lokalisation sehr unterschiedlich.

Der prinzipielle Einsatz des Venensamplings wird kontrovers diskutiert. Die hohe untersucher- und verfahrensabhängige Sensitivität lassen eine generelle Empfehlung zur Durchführung des Venensamplings fraglich erscheinen (Young et al., 2004). Sehr häufig gelingt es nicht, die rechte Nebennierenvene zu kanülieren.

Im Falle einer mittels CT oder MRT eindeutigen Lokalisation und insbesondere bei jüngeren Patienten ist die primäre Operation ohne AVS gerechtfertigt, wenn die Patienten nach detaillierter Aufklärung zum Risiko der inadäquaten Operation (ca. 5%) (Lim et al., 2014) durch Entfernung hormoninaktiver NN-Tumore bei Belassen unerkannter kontralateraler NN-Pathologien dem Verzicht zustimmen (Lombardi et al., 2007; Kline et al., 2014; Tan et al., 2006). Bei unklarer bildgebender Lateralisierung ist das AVS zu empfehlen, um das Risiko einer unnötigen oder unangemessenen Adrenalektomie zu vermeiden (Oh et al., 2012; Pirvu et al., 2014).

Empfehlung (E15):

Die Nebennierenzintigraphie kann als Ergänzung in Fällen mit inkonklusiver Lokalisation durch AVS vorgenommen werden. (Konsens+++)

Erläuterung:

Die Nebennierenzintigraphie mit Jod 131-Norcholesterol (NP-59) in Verbindung mit einer Dexamethason-Suppression bietet ebenfalls die Möglichkeit der funktionellen Seitenzuordnung. Die Sensitivität dieser Untersuchung hängt jedoch stark von der Größe des Adenoms ab. Der Uptake des Tracers ist insbesondere bei Adenomen <1,5 cm zu gering, um kleinste CT-definierte Läsionen funktionell zu charakterisieren (Volpe et al., 2008). Zudem sind die Scans bei Patienten mit mehrfacher antihypertensiver Medikation schwierig zu interpretieren. Die Nebennierenzintigraphie kann eine Ergänzung in Fällen mit inkonklusiver Seitenzuordnung mit dem AVS darstellen.

Empfehlung (E16):

Bei unilateraler Form des PHA soll eine Operation indiziert werden. (Konsens+++)

Erläuterung:

Patienten, bei denen die vermehrte Aldosteronproduktion einer Nebenniere zugeordnet werden kann (unilaterale Form des PHA) profitieren deutlich von der Entfernung der betroffenen Nebenniere bzw. des Tumors. Die Hypertonie bessert sich in den meisten Fällen (Carter et al., 2012; Van der Linden et al., 2012; Wang et al., 2012), wenngleich eine vollständige Normalisierung des Blutdrucks nur in ca. 30% bis maximal 50 % der Fälle erreicht wird. In den anderen Fällen lässt sich die Hypertonie jedoch leichter, d.h. mit einer geringeren Anzahl von Antihypertonika einstellen (Meyer et al., 2005; Carter et al., 2012; Wang et al., 2012).

Prädiktoren für eine Heilung der arteriellen Hypertonie beim PHA durch AE sind nach Zarnegar et al. (2008):

- präoperativ 2 oder weniger Antihypertensiva erforderlich,
- weibliches Geschlecht,
- Dauer der arteriellen Hypertonie <6 Jahre,
- BMI <25 kg/m².

Auch ein gutes präoperatives Ansprechen der Hypertonie auf eine Behandlung mit Spironolacton sowie ein hoher ARQ sind hinsichtlich der postoperativen Blutdruckwerte prognostisch günstig (Meyer et al., 2005; Wang et al., 2012).

Ein wichtiger Aspekt ist auch, dass durch die Operation die nicht nur hinsichtlich der Hypertonie pathophysiologisch wichtige vermehrte Aldosteronproduktion unterbunden wird. Der erhöhte Aldosteronspiegel bedingt eine Fibrose von Myokard und Endothelien, die durch die Adrenalectomie

günstig beeinflusst wird (Strauch et al., 2008; Lin et al., 2012). Diesbezüglich ist eine medikamentöse Behandlung mit Spironolacton deutlich weniger effektiv (Strauch et al., 2008; Tsuchiya et al., 2005).

Empfehlung (E17):

Bei Patienten mit PHA und beidseitigen Nebennierenveränderungen kann eine Operation erwogen werden, wenn die AVS eine funktionelle Lokalisation zeigt. (Konsens+++)

Erläuterung:

Bei Patienten mit beidseitigen Nebennierentumoren ist eine Operation ohne den funktionellen Nachweis einer einseitigen Aldosteronüberproduktion nicht indiziert. Ein Eingriff zur Behandlung eines PHA, der möglicherweise mit der Entfernung beider Nebennieren endet, ist wegen der anschließend bestehenden lebenslangen Substitutionspflichtigkeit mit Glucocorticoiden nicht zu rechtfertigen. Aus diesem Grunde ist eine Operation auch bei Patienten mit einem PHA aufgrund einer bilateralen Nebennierenrindenhyperplasie nicht indiziert.

Sollte sich in solchen Fällen bei einer AVS jedoch eine Seitenzuordnung nachweisen, so dass davon ausgegangen werden kann, dass in einer Nebenniere signifikant mehr Aldosteron produziert wird als in der anderen, kann die Entfernung dieser Nebenniere gerechtfertigt sein. Dies ist insbesondere dann der Fall, wenn es sich um ein Aldosteron-produzierendes Adenom in einer Nebenniere und um einen hormoninaktiven Tumor in der anderen handelt. Auch im Falle einer erheblich asymmetrischen Nebennierenrindenhyperplasie kann der Patient von der Entfernung der dominanten Nebenniere profitieren (Magill et al., 2001).

Empfehlung (E18):

Bei Patienten mit PHA bei Nebennierenrindenhyperplasie ohne eindeutige Seitenzuordnung in der AVS sollte keine Operation indiziert werden. (Konsens+++)

Erläuterung:

Lässt sich trotz eines erfolgreichen AVS keine signifikante Seitenzuordnung der vermehrten Aldosteronproduktion feststellen, liegt mit großer Wahrscheinlichkeit eine bilaterale Nebennierenrindenhyperplasie vor. Diese Patienten profitieren nicht von einer Operation, da eine einseitige Adrenalectomie die vermehrte Aldosteronproduktion nur unzureichend beeinflusst. Eine

beidseitige Adrenalektomie ist wegen der anschließenden Abhängigkeit des Patienten von einer regelmäßigen Glucocorticoid-Substitution nicht zu rechtfertigen.

Empfehlung (E19):

Die Adrenalektomie soll minimal-invasiv erfolgen. (Konsens+++)

Erläuterung:

Da bei einer Adrenalektomie über einen konventionellen Zugang die Länge der erforderlichen Inzision beim PHA in einem besonders ungünstigen Verhältnis zur Größe des Präparates steht, ist die Nebennierenentfernung zur Behandlung eines Conn-Syndroms eine besonders gute Indikation für ein minimal-invasives Vorgehen. Die minimalinvasive Adrenalektomie ist heutzutage das Vorgehen der Wahl. Sie kann laparoskopisch, transperitoneal oder retroperitoneal erfolgen (Steichen et al., 2012; Walz et al., 2008). Ein konventionelles Vorgehen ist nur in Ausnahmefällen zu rechtfertigen und muss begründet werden.

Empfehlung (E20):

Beim solitären Aldosteron-produzierenden Adenom (APA) kann auch eine partielle Entfernung der betroffenen Nebenniere vorgenommen werden. (Konsens+++)

Erläuterung:

Die Datenlage bezüglich der Frage, ob eine partielle Nebennierenresektion, bei der nur der adenomtragende Anteil reseziert wird, in Einzelfällen ausreichend ist, ist kontrovers. Es wurden vergleichbare Ergebnisse nach Adrenalektomie und partieller Resektion berichtet, aber auch über höhere Rezidivraten bzw. schlechtere Heilungsraten nach partieller Resektion (Chen et al., 2014; Walz, 2009; Ishidoya et al., 2005). Die erste prospektiv randomisierte Studie zu diesem Thema aus China an 212 Patienten zeigte keine Unterschiede im postoperativen Ergebnis nach partieller oder vollständiger Entfernung der betroffenen Nebenniere (Fu et al., 2011). Wenn eine partielle Entfernung der Nebenniere erwogen wird, ist eine intraoperative Sonographie der Nebenniere mit einer laparoskopischen Ultraschallsonde vor der Resektion hilfreich, um die Fälle mit einer unilateralen Hyperplasie zu identifizieren, bei denen im Fall einer subtotalen Nebennierenresektion autonomes Nebennierengewebe zurückbleiben und zum Rezidiv oder zur Persistenz führen kann (Pautler et al., 2002). Falls sich bei einer funktionell eindeutig lateralisierten Erkrankung mehrere knotige Veränderungen finden oder andere Hinweise für eine Hyperplasie ergeben, sollte eine Adrenalektomie durchgeführt werden.

Literatur

Agha A, Hornung M, Iesalnieks I, Schreyer A, Jung EM, Haneya A, Schlitt HJ (2014) Predictors of malignancy in primary aldosteronism. *Langenbeck's Arch Surg* 399:93-98

Browne GA, Griffin TP, O'Shea PM, Denny MC (2016) β -Blocker withdrawal is preferable for accurate interpretation of the aldosterone-renin ratio in chronically treated hypertension. *Clin Endocrinol* 84:325-331

Carter Y, Roy M, Sippel RS, Chen H (2012) Persistent hypertension after adrenalectomy for an aldosterone-producing adenoma: weight as a critical prognostic factor for aldosterone's lasting effect on the cardiac and vascular systems. *J Surg Res* 177:241-247

Chen SF, Chueh SC, Wang SM, Wu VC, Pu YS, Wu KD, Huang KH (2014) Clinical outcomes in patients undergoing laparoscopic adrenalectomy for unilateral aldosterone producing adenoma: partial versus total adrenalectomy. *J Endourol* 28:1103-1106

Fischer E, Beuschlein F, Bidlingmaier M, Reincke M (2011) Commentary on the Endocrine Society Practice Guidelines: Consequences of adjustment of antihypertensive medication in screening of primary aldosteronism. *Rev Endocr Metab Disord* 12:43-48

Fu B, Zhang X, Wang GX, Lang B, Ma X, Li HZ, Wang BJ, Shi TP, Ai X, Zhou HX, Zheng T (2011) Long-term results of a prospective, randomized trial comparing retroperitoneoscopic partial versus total adrenalectomy for aldosterone producing adenoma. *J Urol* 185:1578-1582

Funder JW, Carey RM, Fardella C, Gomez-Sanchez CE, Mantero F, Stowasser M, Young WF Jr, Montori VM (2008) Case detection, diagnosis and treatment of patients with primary aldosteronism: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 93:3266-3328

Gordon RD, Stowasser M, Rutherford JC (2001) Primary aldosteronism: Are we diagnosing and operating on too few patients? *World Journal Surg* 25:941-947

Hiramatsu K, Yamada T, Yukimura Y, Komiya I, Ichikawa K, Ishihara M, Nagata H, Izumiyama T (1981) A screening test to identify aldosterone-producing adenoma by measuring plasma renin activity. *Arch Intern Med* 141:1589-1593

Iacobone M, Citton M, Viel G, Boetto R, Bonadio I, Tropea S, Mantero F, Rossi GP, Fassina A, Nitti D, Favia G (2012) Unilateral adrenal hyperplasia: a novel cause of surgically correctable primary hyperaldosteronism. *Surgery* 152:1248-1255

Ishidoya S, Ito A, Sakai K (2005) Laparoscopic partial versus total adrenalectomy for aldosterone producing adenoma. *J Urol* 174:40-43

Kline GA, Dias VC, So B, Harvey A, Pasieka JL (2014) Despite limited specificity, computed tomography predicts lateralization and clinical outcome in primary aldosteronism. *World J Surg* 38:2855-2862

Lim V, Guo Q, Grant CS, Thompson GB, Richards ML, Farley DR, Young WF Jr (2014) Accuracy of adrenal imaging and adrenal venous sampling in predicting surgical cure of primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 99:2712-2719

Lin YH, Wu XM, Lee HH, Lee JK, Liu YC, Chang HW, Lin CY, Wu VC, Chueh SC, Lin LC, Lo MT, Ho YL, Wu KD, TAIPAI Study Group (2012) Adrenalectomy reverses myocardial fibrosis in patients with primary aldosteronism. *J Hypertens* 30:1606-1613

Lombardi CP, Raffaelli M, De Crea C, Rufini V, Treglia G, Bellantone R (2007) Noninvasive adrenal imaging in hyperaldosteronism: is it accurate for correctly identifying patients who should be selected for surgery? *Langenbeck's Arch Surg* 392:623-628

Magill SB, Raff H, Shaker JL, Brickner RC, Knechtges TE, Kehoe ME, Findling JW (2001) Comparison of adrenal vein sampling and computed tomography in the differentiation of primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 86:1066-1071

Meyer A, Brabant G, Behrend M (2005) Long-term follow-up after adrenalectomy for primary aldosteronism. *World J Surg* 29:155-159

Namba K, Tamanaha T, Nakao K, Kawashima ST, Usui T, Tagami T, Okuno H, Shimatsu A, Suzuki T, Naruse M (2012) Confirmatory testing in primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 97:1688-1694

Oh EM, Lee KE, Yoon K, Kim SY, Kim HC, Youn YK (2012) Value of adrenal venous sampling for lesion localization in primary aldosteronism. *World J Surg* 36:2522-2527

Pautler SE, Choyke PL, Pavlovich CP, Daryanani K, Walther MM (2002) Intraoperative ultrasound aids in dissection during laparoscopic partial adrenalectomy. *J Urol* 168:1352-1355

Pirvu A, Naem N, Baguet JP, Thony F, Chabre O, Chaffanjon P (2014) Is adrenal venous sampling mandatory before surgical decision in case of primary hyperaldosteronism? *World J Surg* 38:1749-1754

Potthoff SA, Beuschlein F, Vonend O (2012) Primärer Hyperaldosteronismus—Diagnose und Therapie. *Dtsch Med Wochenschr* 137:2480-2484

Rossi GP, Barisa M, Allolio B, Auchus RJ, Amar L, Cohen D, Degenhart C, Deinum J, Fischer E, Gordon R, Kickuth R, Kline G, Lacroix A, Magill S, Miotto D, Naruse M, Nishikawa T, Omura M, Pimenta E, Plouin PF, Quinkler M, Reincke M, Rossi E, Rump LC, Satoh F, Schultze Kool L, Seccia TM, Stowasser M, Tanabe A, Trerotola S, Vonend O, Widimsky J Jr, Wu KD, Wu VC, Pessina AC (2012) The adrenal vein sampling international study AVIS for identifying the major subtypes of primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 97:1606-1614

- Steichen O, Zinzindohoué F, Plouin PF, Amar L (2012) Outcomes of adrenalectomy in patients with unilateral primary aldosteronism: a review. *Horm Metabol Res* 44:221-227
- Strauch B, Petrak O, Zelinka T, Wichterle D, Holaj R, Kasalicky M, Safarik L, Rosa J, Widimsky J Jr. (2008) Adrenalectomy improves arterial stiffness in primary aldosteronism. *Am J Hypertens* 21:1086-1092
- Tan YY, Ogilvie JB, Triponez F, Caron NR, Kebebew EK, Clark OH, Duh QY (2006) Selective use of adrenal venous sampling in the lateralization of aldosterone-producing adenomas. *World J Surg* 30:879-887
- Tsuchiya K, Yoshimoto T, Hirata Y (2009) Endothelial dysfunction is related to aldosterone excess and raised blood pressure. *Endocr J* 56:553-559
- Van der Linden P, Streichen O, Zinzindohoué F, Plouin PF (2012) Blood pressure and medication changes following adrenalectomy for unilateral aldosteronism: a follow-up study. *J Hypertens* 30:761-769
- Volpe C, Enberg U, Sjögren A, Wahrenberg H, Jacobsson H, Törring O, Hamberger B, Thorén M (2008) The role of adrenal scintigraphy in the preoperative management of primary aldosteronism. *Scand J Surg* 97:248-253
- Vonend O, Ockenfels N, Gao X, Allolio B, Lang K, Mai K, Quack I, Saleh A, Degenhart C, Seufert J, Seiler L, Beuschlein F, Quinkler M, Podrabsky P, Bidlingmaier M, Lorenz R, Reincke M, Rump LC, German Conn's Registry (2011) Adrenal venous sampling: evaluation of the German Conn's registry. *Hypertension* 57:990-995
- Waldmann J, Bartsch DK, Kann PH, Fendrich V, Rothmund M, Langer P (2007) Adrenal involvement in multiple endocrine neoplasia type 1: results of 7 years prospective screening. *Langenbeck's Arch Surg* 387:437-443
- Walz MK, Gwosdz R, Levin SL et al. (2008) Retroperitoneoscopic adrenalectomy in Conn's syndrome caused by adrenal adenomas or nodular hyperplasia. *World J Surg* 32:847-853
- Walz MK (2009) Adrenalectomy for preservation of adrenocortical function. Indication and results. *Chirurg* 80:99-104
- Wang W, Hu W, Zhang X, Wang B, Bin C, Huang H (2012) Predictors of successful outcome after adrenalectomy for primary aldosteronism. *Int Surg* 97:104-111
- Young WF, Stanson AW, Thompson GB, Grant CS, Farley DR, van Heerden JA (2004) Role for adrenal venous sampling in primary aldosteronism. *Surgery* 136:1227-1235

Zarnegar R, Young WF Jr, Lee J, Sweet MP, Kebebew E, Farley DR, Thompson GB, Grant CS, Clark OH, Duh QY (2008) The aldosteronoma resolution score: predicting complete resolution of hypertension after adrenalectomy for aldosteronoma. *Ann Surg* 247:511-518

2.4 Cushing-Syndrom (Hyperkortisolismus)

Definitionen:

Hyperkortisolismus ist eine endogene Überproduktion von Kortisol.

ACTH-abhängiger Hyperkortisolismus

- Adenom des Hypophysenvorderlappens: Häufigste Ursache einer Glukokortikoid-Überproduktion (zentrales Cushing-Syndrom = M. Cushing)
- Paraneoplastische ACTH-Sekretion -Ektopes ACTH-Syndrom (ektope Kortisolproduktion durch neuroendokrine gastro-entero-pankreatische/pulmonale Tumoren oder durch ein medulläres Schilddrüsenkarzinom)

ACTH-unabhängiger Hyperkortisolismus ((adrenales)) Cushing-Syndrom)

- Kortisol-produzierende Adenome (einseitig/beidseitig) oder Karzinome der Nebennierenrinde
- Primäre pigmentierte noduläre adenokortikale Krankheit (PPNAD)

Empfehlung (E21):

Durch biochemische Funktionsdiagnostik und Bildgebung soll zwischen einem ACTH-abhängigen (M. Cushing, paraneoplastische ektope ACTH-Sekretion) und einem ACTH-unabhängigen adrenalen Hyperkortisolismus differenziert werden. (Konsens+++)

Erläuterung:

Zum Nachweis oder Ausschluss eines Hyperkortisolismus bzw. zur Differentialdiagnose „ACTH-abhängiger“ vs. „ACTH-unabhängiger Hyperkortisolismus“ sind die Bestimmungen der basalen ACTH- (Plasma) und basalen Cortisol-Konzentration (Plasma, Serum oder Harn) unzureichend, da es Überlappungen mit dem Normalbereich gibt.

Differentialdiagnostisch bedeutsam zur Unterscheidung von ACTH-abhängigem Cushing-Syndrom (ICD-10-GM-2018 E24.0) und ACTH-unabhängigem Cushing-Syndrom (ICD-10-GM-2018 E24.3) sind der Dexamethasonhemmtest mit 1mg, der hoch dosierte Dexamethasontest mit 8 mg und der CRF-Test (corticotropin releasing factor Stimulationstest). Der hoch dosierte Dexamethasontest führt bei M. Cushing, selten auch beim ektope Cushing-Syndrom, zu einer 50%-igen Suppression des Ausgangswertes. Der CRF-Test bewirkt beim M. Cushing eine über 30%-ige Stimulation des ACTH, beim ektope Cushing-Syndrom bleibt bei hohem ACTH-Basalwert die Stimulation aus. Zur

Differentialdiagnose von hypophysärem und ektopem Cushing-Syndrom oder Seitenlokalisation eines hypophysären Mikroadenoms ist ein Sinus-petrosus-Venenkatheter erforderlich (Arnaldi et al., 2016; Buliman et al., 2016; Nieman et al., 2015).

Empfehlung (E22):

Bei ACTH-unabhängigem adrenalen Hyperkortisolismus durch ein unilaterales Adenom und beim resektablen adrenokortikalen Karzinom (ACC) ist eine Adrenalectomie indiziert. (Konsens+++)

Erläuterung:

Jedes Cushing-Syndrom ist grundsätzlich behandlungsbedürftig. Eine Operationsindikation an der/den Nebenniere(n) besteht immer beim unilateralen Adenom, meist auch beim Karzinom (ICD-10-GM-2018 C74). Bei der primären Nebennierenrindenhyperplasie und bei einem nach Behandlung eines hypophysären Morbus Cushing fortbestehenden Hyperkortisolismus oder bei nicht möglicher (kurativer) Entfernung eines ektopen ACTH-produzierenden Tumors kann eine bilaterale Adrenalectomie als Therapie des Erfolgsorgans weiterhin angezeigt sein. Die Indikation zu dieser Operation ist besonders sorgfältig abzuwägen, da die bilaterale Adrenalectomie zwar eine schnelle und sichere Behandlungsmethode des Hyperkortisolismus darstellt, andererseits aber mit der Notwendigkeit einer lebenslangen medikamentösen Nebennierenrindensubstitution verbunden ist und darüber hinaus das Risiko der Entwicklung eines ACTH-bildenden Hypophysentumors (Nelson-Tumor) (ICD-10-GM-2018 E24.1) in 10-20% der Fälle in sich birgt. Derartige Tumoren können mit einer Latenz von mehreren Jahren auftreten (Reincke et al., 2015; Seki T et al., 2015; Young et al., 2008).

Empfehlung (E23):

Bei einem nach Behandlung eines hypophysären Morbus Cushing fortbestehenden Hyperkortisolismus oder bei nicht möglicher (kurativer) Entfernung eines ektopen ACTH-produzierenden Tumors kann eine bilaterale Adrenalectomie vorgenommen werden, wenn die medikamentöse Therapie ausgeschöpft ist. (Konsens+++)

Erläuterung:

Die bilaterale Adrenalectomie ist die letzte Therapiemöglichkeit nach erfolglos chirurgischem und/oder medikamentös behandeltem M. Cushing. Bei nicht möglicher Lokalisation und/oder (kurativer) Entfernung eines ektopen ACTH-produzierenden Tumors ist eine beidseitige

Adrenalectomie fast immer eine Operation mit dringlicher Indikation, um lebensbedrohliche Komplikationen des Hyperkortisolismus zu vermeiden. Es gelingt durch bilaterale Adrenalectomie eine rasche Korrektur der Stoffwechselstörung mit rascher Verbesserung des klinischen Allgemeinzustands und der Lebensqualität. Bei ektop verursachtem Hypercortisolismus wird trotz Korrektur der Stoffwechselstörung die Prognose durch den neuroendokrinen Tumor selbst bestimmt (Pivonello et al., 2016; Pivonello et al., 2017).

Empfehlung (E24):

Bei fehlenden Hinweisen auf Malignität und Größe <6 cm soll eine minimal-invasive Operation vorgenommen werden. (Konsens+++)

Erläuterung:

Die Entfernung eines Nebennierentumors (-tumoren, beidseitige diffuse/noduläre Hyperplasie soll minimal-invasiv durchgeführt werden. Bei Verdacht auf malignen Nebennierentumor und einer Größe >6cm ist überwiegend ein offener Zugang (+Lymphadenektomie) zu bevorzugen (siehe auch Kapitel 2.2).

Literatur

Arnaldi G, Trementino L (2016) Update on hypercortisolism therapy. *Front Horm Res* 2016 46:87-105

Buliman A, Tataranu LG, Paun DL, Mirica A, Dumitrache C (2016) Cushing's disease: a multidisciplinary overview of the clinical features, diagnosis, and treatment. *J Med Life* 9:12-18

Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Murad MH, Newell-Price J, Savage MO, Tabarin A. Endocrine Society (2015) Treatment of Cushing's syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 100:2807-2831

Pivonello R, Isidori AM, De Martino MC, Newell-Price J, Biller BM, Colao A (2016) Complications of Cushing's syndrome: state of the art. *Lancet Diabetes Endocrinol* 7:611-629

Pivonello R, De Martino MC, De Leo M, Simeoli C, Colao A (2017) Cushing's disease: the burden of illness. *Endocrine*. 56:10-18

Reincke M, Ritzel K, Oßwald A, Berr C, Stalla G, Hallfeldt K, Reisch N, Schopohl J, Beuschlein F (2015) A critical reappraisal of bilateral adrenalectomy for ACTH-dependent Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol* 173:23-32

Seki T, Yasuda A, Kitajima N, Oki M, Takagi A, Nakamura N, Hanai K, Terachi T, Fukagawa M (2015) Adrenal venous sampling is useful for a definitive diagnosis in Cushing's syndrome with bilateral adrenal tumors. *Tokai J Exp Clin* 40:149-156

Young WF Jr, du Plessis H, Thompson GB, Grant CS, Farley DR, Richards ML, Erickson D, Vella A, Stanson AW, Carney JA, Abboud CF, Carpenter PC (2008) The clinical conundrum of corticotropin-independent autonomous cortisol secretion in patients with bilateral adrenal masses. *World J Surg* 32:856-862

2.5 Nebennierentumoren mit Androgen-/Östrogen Überproduktion

Empfehlungen (E25):

Jeder Östrogen- oder Androgen- produzierende Nebennierentumor soll operiert werden. (Konsens+++)

Bei jedem Östrogen- oder Androgen-produzierenden Nebennierentumor soll an ein Nebennierenkarzinom (ACC) gedacht werden, da Adenome selten sind. (Konsens+++)

In Abhängigkeit von der Größe (bis zu 6 cm) bei fehlenden Hinweisen auf lokale Infiltration oder Lymphknoteninvasion kann eine minimal-invasive Adrenalektomie vorgenommen werden. (Konsens++)

Bei Verdacht auf Vorliegen eines ACC sollte eine lokoregionäre Lymphadenektomie durchgeführt werden. (Konsens++)

Erläuterungen:

Ursächlich wird bei adrenalen Erkrankungen mit einer Überproduktion von Androgen und/oder Östrogen (ICD-10-GM-2018 E27.9) zwischen zwei klinischen Formen unterschieden:

- angeborene Enzymdefekte der adrenalen Steroidbiosynthese, sog. adrenokortikales Syndrom (AGS)
- Nebennierentumoren mit vermehrter Produktion adrenaler Sexualsteroiden (Karzinome, selten Adenome)

Nur die Nebennierentumoren bedürfen einer operativen Therapie, das AGS wird ausschließlich medikamentös therapiert. Androgen- und Östrogen-produzierende Tumore der Nebenniere sind selten. Meist ist die Ursache ein Nebennierenrindenzellkarzinom, seltener ein Androgen- oder Östrogen-sezernierendes Nebennierenrindenadenom (Lack, 2007).

Adenome mit Androgenproduktion finden sich vorwiegend bei Kindern (Michalkiewicz et al., 2004). Noch seltener sind Adenome mit Östrogenproduktion bei jungen Erwachsenen. Bei beiden Erkrankungen ist differentialdiagnostisch primär an ein Nebennierenrindenzellkarzinom zu denken.

Im Unterschied zu normalem Nebennierengewebe produzieren Karzinome häufig unreife Steroidhormonvorstufen. Die Metabolite dieser Steroidhormone können auch im Urin mittels Gaschromatographie-Massenspektrometrie nachgewiesen werden. Neuere Arbeiten zeigen das Potential dieser Technik zur Diagnosesicherung und Dignitätsabklärung malignomsuspekter Nebennierenraumforderungen. Typisch für Karzinome sind die Metaboliten von DHEA und 11-Deoxycortisol (Arlt et al., 2011). Liegt ein adrener Androgen- oder Östrogen-produzierender Tumor vor, sollte die weitere Abklärung und Dignitätseinschätzung durch CT oder MRT erfolgen.

Ein Androgen- bzw. Östrogen-produzierender Nebennierentumor stellt immer eine Operationsindikation dar. Größenunabhängig besteht ein Malignitätsrisiko, und Adenome sind beim AGS die Ausnahme. Damit ist der Standard der minimalinvasiven Adrenalektomie bis zu einer Tumorgöße von 6 cm solange zu halten, sofern gesichert ist, daß dies technisch ohne Kapselläsion oder unvollständiger Tumorresektion durchgeführt werden kann. Bei Karzinomverdacht oder auch größeren Tumoren sollte die Indikation zur offenen Operation großzügig gestellt werden (Else et al., 2014; Gaujoux und Mihai, 2017; Stigliano, 2016; Gaujoux et al., 2012).

Literatur:

Arlt W, Biehl M, Taylor AE, Hahner S, Libe R, Hughes BA, Schneider P, Smith DJ, Stiekema H, Krone N, Porfiri E, Opocher G, Bertherat J, Mantero F, Allolio B, Terzolo M, Nightingale P, Shackleton CH, Bertagna X, Fassnacht M, Stewart PM (2011) Urine steroid metabolomics as a biomarker tool for detecting malignancy in adrenal tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 96:3775-3784

Else T, Kim AC, Sabolch A, Raymond VM, Kandathil A, Caoili EM, Jolly S, Miller BS, Giordano TJ, Hammer GD (2014) Adrenocortical carcinoma. *Endocr Rev* 35:282-326

Gaujoux S, Brennan MF (2012) Recommendation for standardized surgical management of primary adrenocortical carcinoma. *Surgery* 152:123-132

Gaujoux S, Mihai R (2017) Recommendations for the surgical management of adrenocortical Carcinoma. Joint working group of ESES and ENSAT. European Society of Endocrine Surgeons (ESES) and European Network for the Study of Adrenal Tumours (ENSAT). *Br J Surg* 104:358-376

Lack EE (2007) Tumors of the adrenal glands and the extraadrenal paraganglia. AFIP Atlas of tumor pathology. American Registry of Pathology, Armed Forces Institute of Pathology; Washington pp 1-500

Michalkiewicz E, Sandrini R, Figueiredo B, Miranda EC, Caran E, Oliveira-Filho AG, Marques R, Pianovski MA, Lacerda L, Cristofani LM, Jenkins J, Rodriguez-Galindo C, Ribeiro RC (2004) Clinical and outcome characteristics of children with adrenocortical tumors: a report from the International Pediatric Adrenocortical Tumor Registry. *J Clin Oncol* 22:838-845

Stigliano A, Chiodini I, Giordano R, Faggiano A, Canu L, Della Casa S, Loli P, Luconi M, Mantero F, Terzolo M (2016) Management of adrenocortical carcinoma: a consensus statement of the Italian Society of Endocrinology (SIE)

2.6 Phäochromozytom und Paragangliom

Empfehlung (E26):

Die Bestimmung der Metanephrine (Metanephrin, Normetanephrin) im plasmafremen Serum oder im 24h-Sammelurin ist der diagnostische Test der Wahl bei klinischem/radiologischen Verdacht auf ein Phäochromocytom/Paraganliom (Konsens+++)

Erläuterungen:

Die Untersuchung des plasmafremen Serums oder des 24h-Sammelurins auf Metanephrine sind die überlegenen diagnostischen Tests für die Diagnose eines Phäochromozytoms (PC)/Paraganglioms (PGL) (ICD-10-GM-2018 D35.0, E27.5, C74.1/D44.1, DD44.6-8) (Eisenhofer et al., 1998; Sawka et al., 2003). Dies ist unter anderem darauf zurückzuführen, dass die Metabolite der Katecholamine kontinuierlich und unabhängig vom Exocytose-Prozess von chromaffinen Tumoren sezerniert werden und die Halbwertszeit verglichen mit Adrenalin oder Noradrenalin wesentlich länger ist. Die Sensivität der plasmafremen Metanephrine wurde in einer Studie am NIH mit 97% errechnet, was verglichen mit der Sensivität anderer Parameter wie Vanillinmandelsäure und Adrenalin oder Noradrenalin (47-74%) einen deutlich höheren positiven prädiktiven Wert besitzt (Eisenhofer et al., 1999; Lenders et al., 2002). Diese Ergebnisse wurden in einer Metaanalyse und zahlreichen Studien bestätigt (Manu et al., 1984; Raber et al., 2000; Sawka et al., 2003; Unger et al., 2006; Giovanella et al., 2006; Vaclavik et al., 2007; Gao et al., 2008; Hickman et al., 2009; Propcopiu et al., 2009; Grouzmann et al., 2010; Peaston et al., 2010; Mullins et al., 2012; Sarathi et al., 2011; Christensen et al., 2011; Eisenhofer et al., 2014). Dabei scheint die Bestimmung der plasmafremen Metanephrine im Serum unter definierten Bedingungen (streßfrei, im Liegen nach Minimum 30 Min. Ruhezeit) eine tendenziell bessere diagnostische Sicherheit zu haben (Sensitivität 89-100%, Spezifität 79-97%) als die Bestimmung der Metanephrine im 24h-Sammelurin (Sensitivität 86-97%, Spezifität 69-95%). Die Bestimmung sollte aufgrund der Überlegenheit der Methode mit einer flüssigkeits-chromatographischen Methode (LC-ECD oder LC-MS/MS) erfolgen, da Immunoassays eine geringere diagnostische Sicherheit bieten. Es gibt erste Hinweise, dass die Bestimmung der Metanephrine aus dem Speichel gleich gute Ergebnisse in der LC-MS/MS liefert wie im Blut oder Urin [Osinga et al. 2016]. Patienten sollten etwa 30 Min. liegen, bevor die Blutabnahme erfolgt, da die aufrechte Position bei Blutabnahme mit einer höheren Rate an falsch positiven (2,8-fach) assoziiert sein kann (Lenders et al., 2007).

Empfehlung (E27):

Bei Patienten mit einer 2-3-fachen Erhöhung der Metanephrine sollte eine erneute Abnahme im Liegen und eine Verlaufskontrolle in 6 Monaten erfolgen. Ein Clonidin-Test kann bei weiterhin grenzwertigen Befund erwogen werden. (Konsens+++)

Erläuterung:

Werte, die um das 2-3fache erhöht sind, sollten durch eine weitere Verlaufskontrolle in liegender Position wiederholt werden. Falls die Werte erhöht bleiben, kann ein Clonidin-Suppressionstest erfolgen, der mit einer Sensivität von 97% und einer Spezifität von 100% falsch positive von richtig positiven Befunden unterscheiden kann (Eisenhofer et al., 2003; Därr et al., 2013). Eine prospektive randomisierte Studie zu dieser Fragestellung fehlt bislang. Medikamente, die mit dem Messverfahren interagieren (z.B. Sulfasalazin, Acetaminophen, Antihypertensiva) oder die Freisetzung von Katecholaminen (z.B. trizyklische Antidepressiva) können ebenso wie körperliche Aktivität oder Stress für falsch positive Testergebnisse verantwortlich sein (Leary et al., 2011). Jeder Patient mit 2-3 fach erhöhten Metanephrinen sollte verlaufskontrolliert werden und ggf. einem Clonidintest unterzogen werden, wenn andere Ursachen eines falsch positiven Testergebnisses ausgeschlossen oder bestätigt wurden.

Empfehlung (E28):

Bei Metanephrinen, die mehr als das dreifache der Norm betragen, sollte eine bildgebende Diagnostik (CT/MRT) zur Tumorlokalisierung erfolgen. (Konsens+++)

Erläuterungen:

Eine Erhöhung der plasmafreien oder fraktionierten Urin-Metanephrine auf das mehr als dreifache der Norm machen einen falsch positiven Test sehr unwahrscheinlich und sollte durch ein bildgebendes Verfahren zur Tumorlokalisierung weiter abgeklärt werden (Lenders et al., 2014).

Empfehlung (E29):

Die Bildgebung der ersten Wahl ist die CT-Abdomen. Bei Schwangeren, Kindern, Patienten mit Kontrastmittelallergie sollte alternativ und bei Patienten mit vorhergegangener starker Strahlenbelastung primär die MRT eingesetzt werden. (Konsens+++)

Bei extra-adrenalen Tumoren, Rezidiven und Metastasen sollte die MRT der CT aufgrund der höheren Sensitivität vorgezogen werden. (Konsens+++)

Bei unklarem Befund bzw. zur Abklärung von Metastasen sollte zudem eine funktionelle Bildgebung mittels ¹²³I-Metaiodobenzylguanidine (MIBG)-Szintigraphie, ¹⁸F-Fluorodeoxyglukose (FDG) PET/CT oder ¹⁸F-Fluorodihydroxyphenylalanin (DOPA)-PET/CT wegen der hohen Spezifität durchgeführt werden. (Konsens+++)

Erläuterungen:

Bildgebung der ersten Wahl ist die CT, da sie eine Sensitivität von 88-100% hat. Typische CT-Zeichen des PC/PGL sind regressive Veränderungen wie Nekrosen, Kalzifikationen, Zysten und eine Dichte >10 Hounsfield-Einheiten ohne Kontrastmittel (Motta-Ramirez et al., 2005; Blake et al., 2003). Bei extra-adrenalen Tumoren, Rezidiven und Metastasen liegt die Sensitivität der CT mit bis 57% deutlich niedriger als die der MRT (Sahdev et al., 2005), daher sollte in diesen Fällen eine MRT durchgeführt werden. Die MRT ist außerdem eine Alternative bei Schwangeren, Kindern, Patienten mit Kontrastmittelallergie und Patienten mit vorhergegangener starker Strahlenbelastung, Patienten mit Clips oder Artefakten nach Operation (Van Berkel et al., 2014; Lenders et al., 2014). Die MRT ist der CT bei der Detektion von Metastasen und Paragangliomen an Hirnstamm und Hals überlegen. Die MRT zeigt typischerweise, aber nicht immer, eine Hyperintensität in der T2-Wichtung. Beide Verfahren haben allerdings eine niedrige Spezifität (Lenders et al., 2014). Der funktionelle Nachweis eines PC/PGL hat eine wesentlich höhere Spezifität und kann mittels ¹²³I-Metaiodobenzylguanidine (MIBG)-Szintigraphie, ¹⁸F-Fluorodeoxyglukose (FDG) PET/CT oder ¹⁸F-Fluorodihydroxyphenylalanin (DOPA)-PET/CT erfolgen. Bei eindeutigem biochemischem Nachweis eines PC und bildmorphologischem Nachweis eines PC-typischen Nebennierentumors muss nicht obligat eine funktionelle Bildgebung erfolgen (Lenders et al., 2014; Van Berkel et al., 2014). Diese ist aber indiziert bei jungen Patienten, Verdacht auf eine Metastasierung, bei großen Tumoren, Multifokalität, extra-adrenalen Manifestationen, syndromaler Erkrankung (multiple endokrine Neoplasie 2a/b, von Hippel-Lindau-Syndrom, Neurofibromatose Typ 1, Mutation der mitochondrialen Succinatdehydrogenase (SDHx)). Untersuchung der ersten Wahl ist die MIBG-Szintigraphie. Bei metastasierter Erkrankung kann dabei gleichzeitig die Möglichkeit einer palliativen Radiotherapie überprüft werden.

Bei PC/PGL-typischen Tumorkorrelaten in CT oder MRT, aber fehlender Speicherung in der ¹²³I-MIBG-Szintigraphie sollte eine ¹⁸F-FDG-PET oder eine ¹⁸F-DOPA-PET erfolgen, auch um eine geeignete Bildgebung für die Tumornachsorge zu eruieren. Da die Sensitivität der ¹⁸F-FDG-PET bei metastatischen und SDHB-assoziierten PC/PGLs höher ist als die der ¹²³I-MIBG-Szintigraphie, sollte

auch in diesen Fällen eine ¹⁸F-FDG-PET/CT (Shulkin et al., 1999; Mann et al., 2006; Timmers et al., 2012) oder DOPA-PET/CT erfolgen.

Empfehlungen (E30):

Bei Nachweis eines Phäochromozytoms und/oder extrazervikalen Paraganglioms soll eine Operation erfolgen. (Konsens+++)

Bei Patienten mit symptomatischem Phäochromozytom oder Paragangliom sollte präoperativ alpha-1 Rezeptorenblockade erfolgen. Bei asymptomatischen Patienten ohne Bluthochdruck (v.a. VHL und Paragangliom) kann der Verzicht auf die Blockade erwogen werden. (Konsens+++)

Bei unilateralen adrenalen Phäochromozytomen <6 cm soll eine minimal-invasive Adrenalektomie durchgeführt werden. Bei Tumoren >6cm und/oder Vorliegen von Metastasen sollte ein offenes Vorgehen erfolgen. (Konsens++)

Bei beidseitigen hereditären Phäochromozytomen sollte eine parenchymsparende Resektion unter Erhalt von mindestens einem Drittel einer Nebenniere erfolgen, um eine postoperative Nebenniereninsuffizienz zu vermeiden. (Konsens+++)

Abdominelle Paragangliome können in Abhängigkeit von der Lage des Tumors und Erfahrung des Chirurgen minimal invasiv oder offen operiert werden. (Konsens+++)

Thorakal und mediastinal gelegene Paragangliome können in Abhängigkeit von der Lage des Tumors und Erfahrung des Chirurgen minimal-invasiv thorakoskopisch oder operiert offen werden. (Konsens+++)

Erläuterungen:

Die Operationsindikation ist mit dem Nachweis eines Phäochromozytoms und/oder Paraganglioms generell gegeben. Gründe dafür sind erstens die Sekretion von Katecholaminen bei Phäochromozytomen und sympathischen extraadrenalen Paragangliomen, die unbehandelt mit einer erhöhten kardiovaskulären Morbidität und Mortalität einhergeht, zweitens lokales Tumorwachstum und drittens das maligne Potential des Tumors (Lenders et al., 2014). Bei metastasierten Phäochromozytomen und Paragangliomen sollte die Resektion des Primärtumors und der Metastasen mit dem Ziel der Prävention lokaler Komplikationen, Verminderung der

Hormonproduktion und der Verbesserung einer nachfolgenden Therapie diskutiert werden (Ellis et al., 2013; Pacak et al., 2007). Die Operation eines Katecholamin-produzierenden Tumors sollte erst nach ausreichender präoperativer α -Blockade erfolgen. In selektionierten Fällen ohne arterielle Hypertonie kann auf die präoperative α -Blockade verzichtet werden. Bei Patienten mit Tachykardien oder Arrhythmien sollte eine zusätzliche β -Blockade nach ausreichender α -Blockade erfolgen (cave: Gefahr der hypertensiven Krise durch Blockade vasodilatatorischer β_2 -Rezeptoren bei fehlender α -Blockade) (Lenders et al., 2014; Stefanidis et al., 2013; Walz et al., 2002). Offene Verfahren sollten gewählt werden, wenn der Verdacht auf ein malignes Phäochromozytom besteht oder durch das minimal-invasive Verfahren eine vollständige Tumorresektion unter Erhalt der Kapsel nicht gewährleistet werden kann. Standardtherapie der adrenalen Phäochromozytome ist die minimalinvasive Adrenalectomie (Lenders et al., 2014; Stefanidis et al., 2013). Prospektive randomisierte Studien, die offene Operationen mit minimalinvasiven Verfahren vergleichen, gibt es nicht (Lenders et al., 2014; Brunt et al., 2002). Bei beidseitigen hereditären Phäochromozytomen soll eine parenchymsparende Resektion erwogen werden. Geeignet sind kleine exzentrisch gelegene gutartige Tumoren. Ziel ist es, eine postoperative Nebenniereninsuffizienz zu verhindern, dabei ist das Rezidivrisiko bei partieller Adrenalectomie erhöht (Lenders et al., 2014; Brunt et al., 2002; Yip et al., 2004).

Paragangliome entstehen aus den Paraganglien des autonomen sympathischen und parasympathischen Nervensystems. Extraadrenale sympathische Paragangliome finden sich in Becken/Abdomen und Thorax, parasympathische Paragangliome im Kopf- und Halsbereich. Abdominelle Paragangliome können in Abhängigkeit der Lage des Tumors und Erfahrung des Chirurgen minimal-invasiv operiert werden (transabdominell/ retroperitenoskopisch) (Walz et al., 2002; Chen et al., 2010; Goers et al., 2013). Die offene Vorgehensweise sollte bei anatomisch ungünstiger Lage, sehr großen Tumoren, Tumorinvasion von Nachbarorganen und bei bestimmten Keimbahnmutationen (z.B. SDHB) aufgrund des erhöhten Malignitätsrisikos bevorzugt werden (Lenders et al., 2014). Thorakal und mediastinal gelegene Paragangliome werden in der Regel primär offen reseziert, lokalisationsabhängig kommt selektiv auch eine thorakoskopische Resektion in Frage (Han et al., 2002; Brown et al., 2008; Ponce et al., 2011). Auch Paragangliome im Kopf- und Halsbereich sollten reseziert werden. Das Ausmaß der Resektion hängt von der Symptomatik, der Lokalisation und der Größe des Tumors ab. Weitere Faktoren sind der Bezug zu neurovaskulären Strukturen, das Alter und der Allgemeinzustand des Patienten. Bei kleinen (<3 cm) asymptomatischen zervikalen Paragangliomen ohne Katecholaminexzess besteht die Option einer engmaschigen Verlaufskontrolle (Wachstum, Symptomatik) [Glasscock 1993]. Insbesondere bei PGL der Carotisbifurkation (CBT) muß die Eingriffsmorbidität (Blutung, zerebrovaskuläre Ereignisse, perioperative Hypotension) gegenüber der lokalen Komplikation bei kontrollierender Observation

und Größenprogredienz abgewogen werden. Analog müssen Sekundärkomplikationen der PGL der jugulären und tympanischen PGL mit Fortsetzung zur Schädelbasis gegenüber bei Observation gegenüber eingriffsspezifischer oder interventioneller Morbidität im Einzelfall abgewogen werden. Bei gutartigen, nicht Katecholamin-sezernierenden Tumoren, deren Resektion zu ausgedehnten Nerven- und Gefäßschäden führen würde, stellen im Einzelfall die lokale externe Strahlentherapie oder stereotaktische Radiotherapie Alternativen dar. Die Rolle von Chemotherapie und Peptidrezeptorradionuklidtherapie (PPRT) sind derzeit noch nicht definiert, aber die Radiorezeptortherapie stellt eine alternative Behandlungsoption dar (Guss et al., 2011; Ivan et al., 2011; Suarez et al., 2013).

Literatur:

Blake MA, Krishnamoorthy SK, Boland GW, Sweeney AT, Pitman MB, Harisinghani M, Mueller PR, Hahn PF (2003) Low-density pheochromocytoma on CT: a mimicker of adrenal adenoma. *Am J Roentgenol* 181:1663–1668

Brown ML, Zayas GE, Abel MD, Young WF Jr, Schaff HV (2008) Mediastinal paragangliomas: the Mayo Clinic experience. *Ann Thorac Surg* 86:946-951

Brunt LM, Lairmore TC, Doherty GM, Quasebarth MA, DeBenedetti M, Moley JF (2002) Adrenalectomy for familial pheochromocytoma in the laparoscopic era. *Ann Surg* 235:713-20

Chen H, Sippel RS, O'Dorisio MS, Vinik AI, Lloyd RV, Pacak K (2010) The North American Neuroendocrine Tumor Society consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: pheochromocytoma, paraganglioma, and medullary thyroid cancer. *Pancreas* 39:775-783

Christensen TT, Frystyk J, Poulsen PL (2011) Comparison of plasma metanephrines measured by a commercial immunoassay and urinary catecholamines in the diagnosis of pheochromocytoma. *Scand J Clin Lab Invest* 71:695–700

Därr R, Lenders JW, Stange K, Kindel B, Hofbauer LC, Bornstein SR, Eisenhofer G (2013) Diagnosis of pheochromocytoma and paraganglioma: the clonidine suppression test in patients with borderline elevations of plasma free normetanephrine. *Dtsch Med Wochenschr* 138:76–81

Eisenhofer G, Keiser H, Friberg P, Mezey E, Huynh TT, Hiremagalur B, Ellingson T, Duddempudi S, Eijssbouts A, Lenders JW (1998) Plasma metanephrines are markers of pheochromocytoma produced by catechol-O methyltransferase within tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 83:2175–2185

Eisenhofer G, Lenders JW, Linehan WM, Walther MM, Goldstein DS, Keiser HR (1999) Plasma normetanephrine and metanephrine for detecting pheochromocytoma in von Hippel-Lindau disease and multiple endocrine neoplasia type 2. *N Engl J Med* 340:1872–1879

Eisenhofer G, Goldstein DS, Walther MM, Friberg P, Lenders JW, Keiser HR, Pacak K (2003) Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: how to distinguish true- from false positive test results. *J Clin Endocrinol Metab* 88:2656–2666

Eisenhofer G, Peitzsch M (2014) Laboratory evaluation of pheochromocytoma and paraganglioma. *Clin Chem* 60:1486-1499

Ellis RJ, Patel D, Prodanov T, Sadowski S, Nilubol N, Adams K, Steinberg SM, Pacak K, Kebebew E (2013) Response after surgical resection of metastatic pheochromocytoma and paraganglioma: can postoperative biochemical remission be predicted? *J Am Coll Surg* 217:489-496

Gao YC, Lu HK, Luo QY, Chen LB, Ding Y, Zhu RS (2008) Comparison of free plasma metanephrines enzyme immunoassay with (131)IMIBG scan in diagnosis of pheochromocytoma. *Clin Exp Med* 8:87-91

Giovanella L, Squin N, Ghelfo A, Ceriani L (2006) Chromogranin A immunoradiometric assay in diagnosis of pheochromocytoma: comparison with plasma metanephrines and 123I-MIBG scan. *QJ Nucl Med Mol Imaging* 50:344-347

Glasscock ME (1993) The history of glomus tumors: a personal perspective. *Laryngoscope* 103:3-6

Goers TA, Abdo M, Moley JF, Matthews BD, Quasebarth M, Brunt LM (2013) Outcomes of resection of extra-adrenal pheochromocytomas/paragangliomas in the laparoscopic era: a comparison with adrenal pheochromocytoma. *Surg Endosc* 27:428-433

Grouzmann E, Drouard-Troalen L, Baudin E, Plouin PF, Muller B, Grand D, Buclin T (2010) Diagnostic accuracy of free and total metanephrines in plasma and fractionated metanephrines in urine of patients with pheochromocytoma. *Eur J Endocrinol* 162:951-960

Guss ZD, Batra S, Limb CJ, Li G, Sughrue ME, Redmond K, Rigamonti D, Parsa AT, Chang S, Kleinberg L, Lim (2011) Radiosurgery of glomus jugulare tumors: a meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 81:497-502

Han PP, Dickman CA (2002) Thoracoscopic resection of thoracic neurogenic tumors. *J Neurosurg* 96:304-308

Hickman PE, Leong M, Chang J, Wilson SR, McWhinney B (2009) Plasma free metanephrines are superior to urine and plasma catecholamines and urine catecholamine metabolites for the investigation of pheochromocytoma. *Pathology* 41:173-177

Ivan ME, Sughrue ME, Clark AJ, Kane AJ, Aranda D, Barani IJ, Parsa AT (2011) A meta-analysis of tumor control rates and treatment-related morbidity for patients with glomus jugulare tumors. *J Neurosurg* 114:1299-1305

Lenders JW, Pacak K, Walther MM, Linehan WM, Mannelli M, Friberg P, Keiser HR, Goldstein DS, Eisenhofer (2002) Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best? *J Am Med Ass* 287:1427-1434

Lenders JW, Willemsen JJ, Eisenhofer G, Ross HA, Pacak K, Timmers HJ, Sweep CG (2007) Is supine rest necessary before blood sampling for plasma metanephrines? *Clin Chem* 53:352-354

Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo AP, Grebe SK, Murad MH, Naruse M, Pacak K, Young WF (2014) Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 99:1915-1942

Mann GN, Link JM, Pham P, Pickett CA, Byrd DR, Kinahan PE, Krohn KA, Mankoff DA (2006) [11C]metahydroxyephedrine and [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography improve clinical decision making in suspected pheochromocytoma. *Ann Surg Oncol* 13:187–197

Manu P, Runge LA (1984) Biochemical screening for pheochromocytoma. Superiority of urinary metanephrines measurements. *Am J Epidemiol* 120:788–790

Motta-Ramirez GA, Remer EM, Herts BR, Gill IS, Hamrahan AH (2005) Comparison of CT findings in symptomatic and incidentally discovered pheochromocytomas. *Am J Roentgenol* 185:684–688

Mullins F, O’Shea P, FitzGerald R, Tormey W (2012) Enzyme-linked immunoassay for plasma-free metanephrines in the biochemical diagnosis of phaeochromocytoma in adults is not ideal. *Clin Chem Lab Med* 50:105–110

Neary NM, King KS, Pacak K (2011) Drugs and pheochromocytoma—don’t be fooled by every elevated metanephrine. *N Engl J Med* 364:2268–2270

Osinga TE, van der Horst-Schrivers AN, van Faassen M, Kerstens MN, Dullart RP, Pacak K, Links TP, Kema IP (2016) Mass spectrometric quantification of salivary metanephrines—a study in healthy subjects. *Clin Biochem* 49:983–938

Pacak K, Eisenhofer G, Ahlman H, Bornstein SR, Gimenez-Roqueplo AP, Grossman AB, Kimura N, Mannelli M, McNicol AM, Tischler AS (2007) Pheochromocytoma: recommendations for clinical practice from the First International Symposium. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 3:92–102

Peaston RT, Graham KS, Chambers E, van der Molen JC, Ball S (2010) Performance of plasma free metanephrines measured by liquid chromatography-tandem mass spectrometry in the diagnosis of pheochromocytoma. *Clin Chim Acta* 411:546–55

Ponce FA, Killory BD, Wait SD, Theodore N, Dickman CA (2011) Endoscopic resection of intrathoracic tumors: experience with and long-term results for 26 patients. *J Neurosurg Spine* 14:377–381

Procopiou M, Finney H, Akker SA, Chew SL, Drake WM, Burrin J, Grossman AB (2009) Evaluation of an enzyme immunoassay for plasma-free metanephrines in the diagnosis of catecholamine-secreting tumors. *Eur J Endocrinol* 161:131–140

Raber W, Rafflesberg W, Bischof M, Scheuba C, Niederle B, Gasic S, Waldhäusl W, Roden M (2000) Diagnostic efficacy of unconjugated plasma metanephrines for the detection of pheochromocytoma. *Arch Intern Med* 160:2957–2963

Sahdev A, Sohaib A, Monson JP, Grossman AB, Chew SL, Reznick RH (2005) CT and MR imaging of unusual locations of extra-adrenal paragangliomas (pheochromocytomas). *Eur Radiol* 15:85–92

Sarathi V, Pandit R, Jagtap V, Lila AR, Bandgar TR, Menon PS, Varthakavi P, Raghavan VP, Shah NS (2011) Performance of plasma fractionated free metanephrines by enzyme immunoassay in the diagnosis of pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocr Pract* 17:759–765

Sawka AM, Jaeschke R, Singh RJ, Young WF (2003) A comparison of biochemical tests for pheochromocytoma: measurement of fractionated plasma metanephrines compared with the combination of 24-hour urinary metanephrines and catecholamines. *J Clin Endocrinol Metab* 88:553–558

Shulkin BL, Thompson NW, Shapiro B, Francis IR, Sisson JC (1999) Pheochromocytomas: imaging with 2-[fluorine-18]fluoro-2-deoxy-D-glucose PET. *Radiology* 212:35–41

Stefanidis D, Goldfarb M, Kercher KW, Hope WW, Richardson W, Fanelli RD (2013) SAGES guidelines for minimally invasive treatment of adrenal pathology. *Surg Endosc* 27:3960-3980

Suarez C, Rodrigo JP, Bodeker CC, Llorente JL, Silver CE, Jansen JC, Takes RP, Strojan P, Pellitteri PK, Rinaldo A, Mendenhall WM, Ferlito A (2013) Jugular and vagal paragangliomas: systematic study of management with surgery and radiotherapy. *Head Neck* 35:1195-1204

Timmers HJ, Eisenhofer G, Carrasquillo JA, Chen CC, Whatley M, Ling A, Adams KT, Pacak K (2009) Use of 6-[18F]-fluorodopamine positron emission tomography (PET) as first-line investigation for the diagnosis and localization of non-metastatic and metastatic pheochromocytoma (PHEO). *Clin Endocrinol* 71:11–17

Unger N, Pitt C, Schmidt IL et al. (2006) Diagnostic value of various biochemical parameters for the diagnosis of pheochromocytoma in patients with adrenal mass. *Eur J Endocrinol* 154:409–417

Václavík J, Stejskal D, Lacnáč B, Lazárová M, Jedelský L, Kadalová L, Janosová M, Frysák Z, Vlcek P (2007) Free plasma metanephrines as a screening test for pheochromocytoma in low-risk patients. *J Hypertens* 25:1427–1431

Van Berkel A, Pacak K, Lenders JWM (2014) Should every patient diagnosed with a pheochromocytoma have a 123I-MIBG scintigraphy? *Clin Endocrinol* 81:329-333

Walz MK, Peitgen K, Neumann HP, Janssen OE, Philipp T, Mann K (2002) Endoscopic treatment of solitary, bilateral, multiple, and recurrent pheochromocytomas and paragangliomas. *World J Surg* 26:1005-1012

Yip L, Lee JE, Shapiro SE, Waguespack SG, Sherman SI, Hoff AO, Gagel RF, Arens JF, Evans DB (2004) Surgical management of hereditary pheochromocytoma. *J Am Coll Surg* 198:525-534

2.7 Hormoninaktive Nebennierenrindenadenome

Empfehlung (E31):

Bei allen adrenalen Tumoren soll präoperativ eine klinische, biochemische und radiologische Evaluierung zum Ausschluss hormoneller Tumoraktivität und/oder Malignität erfolgen.

(Konsens+++)

Erläuterung:

Hormoninaktive Nebennierenrindenadenome (ICD-10-GM-2018 D35.0, D353.5-8) werden zufällig im Rahmen der Bildgebung entdeckt, die primär weder zur Diagnostik einer Nebennierenerkrankung, einer arteriellen Hypertonie noch zum Tumor-Staging veranlasst wurde (Young WF, 2007). In Abhängigkeit von der bildgebenden Diagnostik (Sonographie, CT, MRT) liegt die Prävalenz von Inzidentalomen >1cm bei bis zu 5% (Petersenn et al., 2015). 10-15% der zufällig entdeckten

Nebennierentumoren sind bilateral (Barzon et al., 1998). Die Häufigkeit von Inzidentalomen nimmt mit dem Alter zu (Terzolo et al., 2011). Die Prävalenz bei Patienten >70 Jahre beträgt 7%. In Autopsiestudien liegt die Prävalenz bei 1,4-8,7% (Reincke et al., 2010). Zur differentialdiagnostischen Aufarbeitung eines adrenalen Inzidentaloms und zur sicheren Diagnosestellung eines hormoninaktiven Nebennierenrindenadenoms sollten primär folgende Fragen beantwortet werden:

1. Ist der Tumor hormonell aktiv?
2. Hat der Tumor radiologische Merkmale, die für Malignität sprechen?
3. Hat der Patient eine Tumorerkrankung in seiner Eigen-/Familienanamnese?

Zur Abklärung einer Hormonaktivität sollte bei allen zufällig entdeckten Nebennierentumoren >1cm entsprechend der europäischen Leitlinie „Inzidentalom“ eine endokrinologische Basisdiagnostik erfolgen (Fassnacht et al., 2016). Diese sollte einen Dexamethasonhemmtest zum Ausschluss eines adrenalen Cushing- Syndroms, Bestimmung der freien Metanephrine im Plasma (und ggf im 24-h-Urin) zum Ausschluss eines Phäochromozytomes und bei hypertensiven Patienten die Bestimmung des Aldosteron/Renin-Quotienten zum Ausschluss eines Conn-Syndromes beinhalten. Ist die Bildgebung verdächtig für ein Nebennierenrindenkarzinom, sollte zusätzlich im Serum DHEA-S, 17-OH-Progesteron und Östradiol (nur bei Männern und postmenopausalen Frauen) bestimmt (Fassnacht et al., 2016).

Als Basisverfahren zur Darstellung von Nebennierentumoren wird die CT mit und ohne Kontrastmittel empfohlen. Sie ermöglicht die Ermittlung der Größe des NN-Tumors und dessen Fetthaltigkeit (Hounsfield-Einheiten, HU), sowie eine Beurteilung möglicher Umgebungsinfiltrationen. Nebennierenadenome zeichnen sich in der CT durch einen relativ hohen Fettanteil mit niedrigen Hounsfield- Einheiten (<10 HU in nativer CT-Bildgebung) und schnellem „wash-out“ des Kontrastmittels nach Kontrastmittelgabe aus (Kapoor et al., 2011; Fassnacht et al., 2016). In einer aktuellen vergleichenden Studie von 51 Patienten mit adrenokortikalem Karzinom (ACC) und 25 Nebennierenrindenadenomen wiesen alle ACC einen Hounsfield- Wert >13 HU auf. Dies bedeutet, dass Raumforderungen der Nebenniere mit <13 HU mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit benigner Natur sind (Petersenn et al., 2015). Als Alternativverfahren zur Abklärung von Nebennierentumoren ist die MRT akzeptiert. Hierbei kommen insbesondere die sog. „chemical shift“- Bildgebung zum Nachweis von mikroskopischem Fett zum Einsatz, da benigne Läsionen im MRT typischerweise einen homogenen Signalverlust im Opposed-Phase Bild zeigen.

Bei Patienten mit einer Malignomanamnese (z.B. Lunge, Mamma etc.) und einem vermeintlichen Nebennierenrindenadenom sollte immer auch die Möglichkeit einer Nebennierenmetastase in Betracht gezogen werden. Sollte das Vorliegen einer Metastase durch Bildgebung nicht

ausgeschlossen werden können, kann im Einzelfall eine Feinnadelpunktion erwogen werden (Kapoor et al., 2011; Fassnacht et al., 2016). Vor der Punktion muss ein Phäochromozytom biochemisch ausgeschlossen sein.

Empfehlung (E32):

Hormoninaktive Tumoren sollen ab einem Durchmesser von ≥ 6 cm wegen des steigenden Malignitätsrisikos operiert werden. Für Tumoren zwischen 4 und 6 cm ist keine eindeutige Empfehlung möglich, die Entscheidung sollte demnach individuell getroffen werden. (Konsens+++)

Erläuterung:

Die Operationsindikation sollte bei hormoninaktiven Nebennierenrindenadenomen ≥ 6 cm im Durchmesser gestellt werden, da dann das Malignitätsrisiko deutlich erhöht ist. Mit zunehmender Größe steigt die Wahrscheinlichkeit der Malignität. Bei Tumoren > 6 cm beträgt die Malignitätsrate 25%, bei Tumoren zwischen 4,1 und 6 cm 6% und bei Tumoren < 4 cm 2% (National Institute of Health (NIH), 2002; Grumbach et al., 2003). Neben der Tumorgröße und einer dokumentierten Wachstumstendenz sind > 13 Hounsfield-Einheiten in der nativen CT, unscharfe Randbegrenzung des Tumors, inhomogene Tumordarstellung und Zeichen der Umgebungsinfiltration Hinweise auf ein Malignom (Kapoor et al., 2011; Petersenn et al., 2015; Fassnacht et al., 2016). Für Tumoren zwischen 4 und 6 cm ohne radiologische Malignitätskriterien kann anhand der aktuellen Datenlage keine eindeutige Empfehlung ausgesprochen werden. Ein individuelles Vorgehen sollte mit dem Patienten besprochen werden (abwartend, beobachtend versus minimal invasive Operation).

Empfehlung (E33):

Die Operationsindikation bei hormoninaktiven Nebennierenrindentumoren < 4 cm soll besonders begründet werden. (Konsens+++)

Erläuterung:

Aufgrund des sehr geringen Malignitätsrisikos ist die Operation bei hormoninaktiven, nicht malignomsuspekten Tumoren < 4 cm generell nicht indiziert. Sollte dennoch eine Operation indiziert werden, soll die Indikation besonders begründet werden.

Empfehlung (E34):

Hormoninaktive Nebennierentumoren ohne Malignitätsverdacht bis 6 cm sollten minimal-invasiv operiert werden. (Konsens+++)

Erläuterung:

Mehrere große Fallserien haben gezeigt, dass die minimal-invasiven Verfahren (laparoskopisch, retroperitoneoskopisch) Vorteile hinsichtlich Krankenhausaufenthaltsdauer, Schmerz und Wiedererlangung der körperlichen Belastbarkeit haben (Fernandez-Cruz et al., 1996; Shen et al., 1999). Hormoninaktive Nebennierentumoren ohne Malignitätsverdacht bis 6 cm sollten daher minimal-invasiv operiert werden. Größere Tumore bis 10 cm ohne Malignitätsverdacht können bei entsprechender Expertise ebenfalls minimal-invasiv operiert werden (Natkaniec et al., 2016). Dennoch wird generell bei diesen großen Tumoren, insbesondere bei bildgebendem Malignitätsverdacht, die konventionelle Adrenalectomie empfohlen (Fassnacht et al., 2016).

Literatur:

Barzon L, Scaroni C, Sonino N, et al (1998) Incidentally discovered adrenal tumors: endocrine and scintigraphic correlates. *J Clin Endocrinol Metab* 83: 55-62

Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, Dralle H, Newell-Price J, Sahdev A, Tabarin A, Terzolo M, Tsagarakis S, Dekkers OM (2016) Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology clinical practice guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol* 175:G1-G34

Fernández-Cruz L, Sáenz A, Benarroch G, Sabater L, Taurá P (1996) Does hormonal function of the tumor influence the outcome of laparoscopic adrenalectomy? *Surg Endosc* 10:1088-1091

Grumbach MM, Biller BM, Braunstein GD, Campbell KK, Carney JA, Godley PA, Harris EL, Lee JK, Oertel YC, Posner MC, Schlechte JA, Wieand HS (2003) Management of the clinically inapparent adrenal mass ("incidentaloma"). *Ann Intern Med* 138:424-429

Kapoor A, Morrios T, Rebello R (2011) Guidelines for the management of the incidentally discovered adrenal mass. *Can Urol Assoc J* 5:241-247

National Institute of Health (NIH) (2002) Management of the clinically inapparent adrenal mass. ("incidentaloma"). State-of-the-science-conference-statement. *National institute of Health* 19:1-25

Natkaniec M, Pędziwiatr M, Wierdak M (2016) Laparoscopic transperitoneal lateral adrenalectomy for large adrenal tumors. *Urol Int* 97:165-172

Petersenn S, Richter PA, Broemel T, Ritter CO, Deutschbein T, Beil FU, Allolio B, Fassnacht M; German ACC Study Group (2015) Computed tomography criteria for discrimination of adrenal adenomas and adrenocortical carcinomas: analysis of the German ACC registry. *Eur J Endocrinol* 172:415-422

Reincke M, Slawick M. Adrenal incidentalomas. In: De Groot LJ, Beck-Peccoz P, Chrousos G, Dungan K, Grossman A, Hershman JM, Koch C, McLachlan R, New M, Rebar R, Singer F, Vinik A, Weickert MO (eds) *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-.010

Shen WT, Lim RC, Siperstein AE, Clark OH, Schechter WP, Hunt TK, Horn JK, Duh QY (1999) Laparoscopic vs open adrenalectomy for the treatment of primary hyperaldosteronism. Arch Surg 134:628-631

Terzolo M, Stigliano A, Chiodini I, Loli P, Furlani L, Arnaldi G, Reimondo G, Pia A, Toscano V, Zini M, Borretta G, Papini E, Garofalo P, Allolio B, Dupas B, Mantero F, Tabarin A (2011) Italian Association of Clinical Endocrinologists (AME) position statement on adrenal incidentaloma. Eur J Endocrinol 164:851-870

Young WF (2007) The incidentally discovered adrenal mass. N Engl J Med 356:601-610

2.8 Nebennierenrindenzarzinom (ACC)

Empfehlung (E35):

Die initiale präoperative Labordiagnostik sollte analog zum Inzidentalom zunächst parallel zur Bildgebung erfolgen und in Abhängigkeit der Klinik mindestens umfassen: 1 mg-Dexamethasonhemmtest, Plasma- oder Urinmetanephrine, Sexualhormone sowie Steroidvorstufen. Bei Vorliegen von Bluthochdruck und/oder Hypokaliämie zusätzlich die Aldosteron-/Renin-Ratio. (Konsens+++)

Erläuterung:

Nebennierenrindenzarzinome (ACC) (ICD-10-GM-2018 C74.0, C74.9) sind selten und treten in Deutschland mit einer Inzidenz von 0,7-2/Millionen Einwohner auf. Der Erkrankungsgipfel liegt zwischen dem 40.-50. Lebensjahr, aber auch Kinder können erkranken. Frauen sind im Verhältnis 1,5:1 häufiger betroffen als Männer (Allolio und Fasnacht, 2006; Johanssen et al., 2010). ACC zeigen häufig klinische Symptome durch eine Überproduktion von Steroidhormonen. Am häufigsten lässt sich ein Überschuss an Glukokortikoiden mit den klinischen Zeichen eines Cushing-Syndroms nachweisen. In 40-60% der hormonsezernierenden ACC werden Androgene vermehrt gebildet (Allolio und Fasnacht, 2006; Else et al., 2014). Dies führt bei Frauen zu Alopezie, Hirsutismus, Virilisierung und Zyklusstörungen. Typisch für ACC ist die Sekretion mehrerer Steroidhormone. Tumore, die sowohl Androgen als auch Glukokortikoide bilden, führen zu einem Cushing-Syndrom und zur Virilisierung. Die Kombination aus Androgen- und Cortisolüberschuss ist typisch für das ACC und findet sich bei knapp der Hälfte aller hormonsezernierenden Karzinome (Fasnacht und Allolio, 2009). ACC können aber auch Mineralokortikoide oder unreife Steroidhormonvorstufen bilden (Arlt et al., 2011).

Die Arbeitsgruppe Nebennierenrindenzarzinom der ENSAT (European Network for the Study of Adrenal Tumors) hat 2017 in Zusammenarbeit mit der European Society of Endocrine Surgeons (ESES) Standards zur biochemischen Diagnostik bei Verdacht oder nachgewiesenem Nebennierenrindenzarzinom vorgeschlagen (Gaujoux et al., 2017). Hierbei sollen hormonelle Überfunktionen strukturiert abgeklärt werden. Dazu zählen der Glukokortikoidexzess (Dexamethasonsuppressionstest (1 mg, 23:00 Uhr), freies Cortisol im 24h-Urin (Sammelurin), basaler Cortisolspiegel (Serum), basaler ACTH-Spiegel (Plasma), Sexualhormone und deren Vorläufer (DHEA-S (Serum), 17-OH-Progesteron (Serum), Androstendion (Serum), Testosteron (Serum), 17- β -Östradiol (Serum, nur bei Männern und postmenopausalen Frauen), 4h-Urin Metabolite (Sammelurin), der Mineralokortikoidexzess (K^+ Serum), ARQ (Aldosteron-Renin-Quotient, nur bei Hypertonie und/oder Hypokaliämie)) und ein Katecholaminexzess (Normetanephrin, Metanephrin und Methoxytyramin (Plasma)).

Empfehlung (E36):

Präoperativ sollte eine CT oder MRT mit intravenösem Kontrastmittel des Abdomens und ein CT-Thorax zur Bestimmung der Tumorausdehnung erfolgen. Bei V.a. Knochenmetastasen sollte eine Skelettszintigraphie durchgeführt werden. Eine FDG-PET/CT kann erwogen werden. (Konsens+++)

Erläuterung:

Zur Beurteilung der Dignität eines Nebennierentumors ist eine Bildgebung am besten geeignet. Ein wichtiges Kriterium für Malignität stellt die Tumorgöße dar. Ab einem Durchmesser von 4 cm steigt das Risiko für Malignität deutlich. Jedoch sind ACC auch bei kleineren Tumoren zu finden (Sturgeon et al., 2006). Zum Zeitpunkt der Diagnose sind ACC in der Regel groß, oft mit heterogenen und nekrotischen Anteilen, Einblutungen, Kalzifizierungen und irregulären Begrenzungen. Die wichtigste Untersuchung stellt die kontrastverstärkte Computertomographie (CT) dar. Dichtewerte >10 Hounsfield Einheiten (HU) in der nativen Phase und eine absolute oder relative Auswaschrates des Kontrastmittels von <60% bzw. <40% nach 15 Min. sprechen gegen einen benignen Prozess und bedürfen der weiteren Abklärung (Ilias et al., 2007; Zhang et al., 2012; Young, 2011). Gleichmaßen effektiv sind moderne Magnetresonanztomographie (MRT)-Verfahren mit Kontrastmitteldynamik und chemical-shift Technik. Die Darstellung eines iso- oder hypointensen Signals in der T1- Wichtung, ein hyperintenses Signal in der T2-Wichtung sowie ein heterogener Signalabfall im chemical-shift sprechen für einen malignen Prozess (Bharwani et al., 2011). Die MRT kann insbesondere auch im Nachweis einer Infiltration der V. cava inferior hilfreich sein. In der funktionellen Bildgebung besitzt derzeit die ¹⁸F-Fluorodesoxyglucose (FDG) Positronenemissionstomographie (PET) den größten Stellenwert. Sie hilft beim Staging und zur Beurteilung der Prognose (Deandreis et al., 2011). Außerdem ermöglicht die PET, am besten in Verbindung mit dem CT, als PET-CT ein Ganzkörper-Staging hinsichtlich Metastasen mit Ausnahme des Gehirns. Das präoperative Staging sollte zur Beurteilung einer eventuellen Metastasierung neben einer CT oder MRT des Abdomens eine CT des Thorax beinhalten (Berutti et al., 2012; Gaujoux et al, 2017).

Empfehlung (E37):

Eine Operation soll immer indiziert werden, wenn keine Fernmetastasierung vorliegt. (Konsens+++)

Erläuterung:

In den Stadien I bis III sollte eine Resektion angestrebt werden. Die vollständige Resektion des Tumors ohne Verletzung der Tumorkapsel, inklusive des periadrenalen Fettes, soll das Ziel der Operation sein. Eine partielle Resektion, eine Eröffnung der Tumorkapsel und eine R2-Situation müssen unter allen Umständen vermieden werden, da sie mit einer höheren Rezidivrate und mit

einem schlechteren Gesamtüberleben assoziiert sind (Freire et al., 2013; Grubbs et al., 2010; Reibetanz et al., 2012; Gaujoux et al. 2017).

Empfehlung (E38):

ACCs sollten nur in Zentren mit mehr als 10 Adrenalektomien im Jahr und entsprechender onkologisch viszeralchirurgischer Erfahrung durchgeführt werden. (Konsens+++)

Erläuterung:

Einige Autoren fordern mehr als 4-10 ACC-Operationen pro Jahr (Lombardi et al., 2012; Gratian et al., 2014), bzw. mehr als 15 Adrenalektomien für verschiedene Indikationen pro Jahr (Gaujoux et al. 2017). Aufgrund der möglichen Notwendigkeit einer multiviszeralen Resektion erscheint es den Autoren dringend erforderlich, dass diese Expertise in den Zentren, in denen ACC operiert werden, vorgehalten wird. Das kann bei einem Tumorthrombus, der bis in die Vena cava bzw. den rechten Vorhof reicht, in Einzelfällen den Einsatz einer Herzlungenmaschine und einen Ersatz der Vena cava erforderlich machen.

Empfehlung (E39):

Standardtherapie ist die konventionelle en bloc Resektion des Tumors mit umgebendem retroperitonealen Fettgewebe über einen abdominalen oder im Ausnahmefall thorakoabdominalen Zugang. Eine Eröffnung der Tumorkapsel soll verhindert werden, daher sind auch partielle Resektionen kontraindiziert. (Konsens+++)

Erläuterung:

Orientierend an der Anatomie des Retroperitoneums kann eine sogenannte en bloc Resektion des Tumors mit dem periadrenalen und perirenenalen Fett erfolgen, die den Vorteil hat, versprengte Tumorzellen beim Stadium III mit zu entfernen. Eine partielle Resektion, eine Eröffnung der Tumorkapsel und eine R2-Situation müssen unter allen Umständen vermieden werden, da sie mit einer höheren Rezidivrate und mit einem schlechteren Gesamtüberleben assoziiert sind (Miller et al., 2012; Grubbs et al., 2010; Gaujoux et al. 2017). Der Standard sollte die offene Resektion über eine mediane Laparotomie, einen Rippenbogenrandschnitt oder bei großen Tumoren der thorakoabdominale Zugang sein.

Empfehlung (E40):

Bei entsprechender Expertise und Tumoren bis 10 cm im Stadium I und II kann ein minimal-invasives Vorgehen im Konsens mit dem detailliert aufgeklärten Patienten erwogen werden, wobei

die onkologischen Prinzipien der offenen Adrenalektomie eingehalten werden müssen.
(Konsens+++)

Erläuterung:

Bei Tumoren bis 10 cm kann ein laparoskopisches Vorgehen bei vorhandener Expertise und Gewährleistung der onkologischen Sicherheit immer dann gewählt werden, wenn die o.g. onkologischen Kriterien respektiert werden. Die retrospektiven Fallserien zu dieser Fragestellung sind allerdings uneinheitlich. In einer nordamerikanischen retrospektiven Studie mit einem Kollektiv von 165 Patienten mit 46 laparoskopisch operierten Patienten wurde eine höhere Lokalrezidivrate und ein schlechteres Gesamtüberleben nach laparoskopischem Eingriff festgestellt (Miller et al., 2012). Eine Metanalyse von Reibetanz et al. an über 673 Patienten kam allerdings zu dem Schluss, dass die Situation wegen der retrospektiven Daten nicht abschließend beurteilt werden kann, aber der Goldstandard die offene Adrenalektomie sein sollte (Reibetanz et al., 2012).

Empfehlung (E41):

Bei Verdacht auf eine Infiltration der Nachbarorgane soll eine en bloc Resektion erfolgen.
(Konsens+++)

Erläuterung:

Im Falle einer Invasion der ipsilateralen Niere oder eines anderen benachbarten Organs (häufig Leber, Pankreasschwanz oder Milz), sollte eine simultane Resektion erfolgen, um der Eröffnung der Tumorkapsel vorzubeugen. Eine routinemässige Nephrektomie wird nicht empfohlen, da der Einfluss auf das Überleben nicht nachgewiesen ist (Porpiglia et al., 2016). Bei einer Infiltration der V. renalis, V. cava oder einem Tumorthrombus, der bis in die Vena cava und selten bis in den rechten Vorhof reichen kann, sollte möglichst eine R0-Resektion erreicht werden, da 5-Jahre Überlebensraten bis 29% beschrieben werden (Turbendian et al., 2010; Mihai et al., 2012).

Empfehlung (42):

Bei vergrößerten Lymphknoten soll eine lokoregionäre Lymphadenektomie durchgeführt werden.
(Konsens+++)

Erläuterung:

Die Inzidenz von Lymphknotenmetastasen variiert stark und liegt zwischen 10 und 70% (Fassnacht et al., 2013; Saade et al., 2015; Mihai et al., 2015). In großen Patientenkohorten aus Amerika und Frankreich liegt die Lymphadenektomierate im Rahmen der primären Resektion nur bei 30%

(Bilimoria et al., 2008; Icard et al. 2001). Pathologische Studien post mortem an Patienten mit ACC wiesen korrespondierend zu einer Lymphknotenmetastasenrate nach Resektion von 70%, ebenfalls Lymphknotenmetastasen in 70% der Fälle nach (Didolkar et al., 1981). Die Lymphadenektomie ermöglicht zusätzlich ein präziseres Tumorstaging. Reibetanz et al. zeigten am Kollektiv des deutschen ACC-Registers, dass die Entfernung von mehr als 5 Lymphknoten das Risiko für Lokalrezidive und die Mortalität senkt (Reibetanz et al., 2012). Lymphknotenmetastasen betreffen am häufigsten die perirenaln, paraaortaln und präkavaln Lymphknoten (Polat et al., 2009). Bisher gibt es keine eindeutigen Vorgaben, welche Lymphknotengruppen und wie viele Lymphknoten mindestens entfernt werden sollten. In den neuen ESES/ENSAT Leitlinien wird eine LK-Resektion im Bereich des Nierenhilus, am Ursprung der Nierengefäße sowie paraaortal/paracaval empfohlen (Gaujoux et al., 2017). Die Lymphadenektomie sollte besonders präoperativ bildgebend vergrößerte LK berücksichtigen.

Empfehlung (E43):

Die histopathologische Klassifikation soll nach der jeweils gültigen WHO-Klassifikation erfolgen. Die ENSAT-Klassifikation sollte für das Staging angewendet werden. Der Ki67-Index soll bestimmt werden. (Konsens+++)

Erläuterung:

ACC werden histopathologisch nach der gültigen WHO-Klassifikation gruppiert. Die Klassifikation des European Network for the Study of Adrenal Tumors (ENSAT) sollte für das klinische Staging verwendet werden, da sie die Prognose der Patienten deutlich besser widerspiegelt (Bilimoria et al., 2008; Gaujoux et al., 2012; Fassnacht et al., 2009). In dieser sind die Stadien I und II durch einen strikt lokalisierten Tumor <5 cm bzw. >5 cm charakterisiert. Das Stadium III zeigt eine Infiltration in das umgebende Gewebe, positive lokale Lymphknoten oder einen Tumorthrombus in der Vena cava oder Nierenvene. Das Stadium IV ist gekennzeichnet durch Fernmetastasen. Klinisch bedeutsam ist der Ki67-Index, der neben der R0-Resektion einen verlässlichen Surrogat-Parameter für das Lokalrezidiv-Risiko darstellt und somit ein wichtiger prognostischer und therapeutischer Marker ist (Fassnacht et al., 2010).

Empfehlung (E44):

Die Resektion kann für primär inoperable, lokal infiltrative und metastasierte ACC erwogen werden, wenn sich nach neoadjuvanter Chemotherapie ein objektives Ansprechen zeigt und die radikale Resektion möglich ist. (Konsens+++)

Erläuterung:

Vor dem Hintergrund der schlechten Ansprechraten von ACC auf eine Chemotherapie (13-35%) sollte immer dann wenn immer möglich, die primäre, häufig multiviszerele Resektion zur kompletten Tumorsektion erfolgen (Fasnacht et al., 2012; Bednarski et al., 2014). Eine neoadjuvante Therapie kann im Fall sogenannter „borderline resectable“ ACC erwogen werden (Icard et al., 2001; Bednarski et al., 2014). So ließen sich hiernach in einer retrospektiven Studie 13 der 15 Tumore reseziern und ein medianes erkrankungsfreies Überleben von 28 Monaten erreichen (Bednarski et al., 2014).

Empfehlung (E45):

Lokalrezidive sollten, wenn Sie nach mehr als 12 Monaten Latenz auftreten und resektabel sind, reseziert werden. (Konsens+++)

Erläuterung:

Ein Lokalrezidiv, das in 20-60 % der Fälle auftreten kann, ist nur in 25% solitär (Bellantone et al., 1997; Fasnacht et al., 2006). Nur ungefähr die Hälfte der Patienten mit einem Lokalrezidiv eignet sich für eine Resektion und auch nur dann, wenn eine R0-Resektion möglich erscheint, da nur diese Patienten durch einen Überlebensvorteil profitieren (Erdogan et al., 2013; Dy et al., 2013; Datrice et al., 2012). Nach einer Reoperation beträgt das mittlere progressionsfreie Überleben 6 bis 32 Monate (Dy et al., 2013; Datrice et al., 2012), wobei die Patienten, die ein langes tumorfreies Intervall vor der Re-Operation hatten, eine bessere Prognose hatten. Die Entscheidung für eine Reoperation sollte nur gefällt werden, wenn eine R0-Resektion möglich erscheint und der Morbidität (12-55%) und Mortalität (0-4%) gegenüber gestellt werden (Dy et al., 2013, Kemp et al. 2011). Patienten mit Lokalrezidiven innerhalb ersten 6 Monaten nach Primärresektion haben ein schlechtes Gesamtüberleben, so dass die Indikation eher zurückhaltend gestellt werden sollte. Eingriffe für ein Lokalrezidiv oder eine Lymphknotenmetastasierung stellen bei selektionierten Patienten eine Therapieoption dar und haben in retrospektiven Studien einen Überlebensvorteil gezeigt (Erdogan et al., 2013; Lughezzani et al., 2010; Kerkhofs et al., 2013). Eine chirurgische Resektion von Metastasen sollte nur bei Patienten erfolgen, die einen niedrigen Ki67-Index haben und die ihre Metastasen nach mehr als 12 Monaten entwickeln (Kerkhofs et al., 2013; Ripley et al., 2011; Gaujoux et al., 2012; Kemp et al., 2011).

Empfehlung (E46):

Eine zytoreduktive operative Therapie (R2-Resektion) kann bei schweren endokrinen Syndromen infolge einer Hormonüberproduktion erwogen werden, wenn eine medikamentöse Therapie nicht zur Kontrolle führt und ein Überleben von mehr als 6 Monaten zu erwarten ist. (Konsens+++)

Erläuterung:

Insgesamt haben Patienten, bei denen nur eine R2-Situation erreicht werden konnte und Patienten, die nicht operiert wurden ein ähnlich schlechtes Überleben (Erdogan et al., 2013; Dy et al., 2013). Es kann jedoch bei nicht anders zu behandelndem Hormonexzess helfen, eine Symptomkontrolle zu erreichen, wenn mindestens 80% der Tumorlast reseziert werden kann und die Prognose auf mehr als 6 Monate geschätzt wird (Schteingart et al., 2005). Aufgrund der schlechten Datenlage und mangelnder Evidenz kann keine generelle Empfehlung für R2 Resektionen ausgesprochen werden.

Empfehlung (E47):

Bei primär irresektablem ACC sollte eine Therapie mit EDP* plus Mitotane erfolgen. (Konsens+++)

Erläuterung:

Nach aktueller Studienlage ist die Therapie der Wahl beim nicht-resektablen, bzw. metastasierten Nebennierenkarzinom Etoposid, Doxorubicin und Cisplatin (EDP*) (Fassnacht et al., 2012). So konnte bei Patienten in der EDP–Mitotane Gruppe eine bessere Ansprechrate als in der Streptozocin–Mitotane Gruppe (23.2% vs. 9.2%, $p < 0.001$) und ein längeres medianes progressionsfreies Überleben (5.0 Monate vs. 2.1 Monate; hazard ratio, 0.55; 95% confidence interval [CI], 0.43 to 0.69; $p < 0.001$) erzielt werden. Allerdings wurden keine Unterschiede im Gesamtüberleben beobachtet (14.8 Monate und 12.0 Monate, hazard ratio, 0.79; 95% CI, 0.61 to 1.02; $p = 0.07$). Bei gutem Ansprechen bei primär irresektablen/metastasierten Tumoren kann eine sekundäre Resektion erwogen werden, wenn eine R0-Resektion möglich erscheint.

Empfehlung (E48):

Eine adjuvante Radiotherapie des Tumorbettes sollte bei einer inkompletten Resektion (R1/R2) in Betracht gezogen werden. (Konsens+++)

Erläuterung:

Es gibt Hinweise, daß das hohe Lokalrezidivrisiko (40-70%) durch eine adjuvante Radiatio gesenkt werden kann, obwohl die Studienlage hier ein heterogenes Bild ergibt und der Einfluss auf das Gesamtüberleben unklar ist (Fassnacht et al., 2006; Sabolch et al., 2011; Habra et al., 2013; Magee et al., 1987; Polat et al., 2009a,b). Vor allem in Hochrisiko-Situationen (R1) oder bei unklarem R-Status (RX), einer Tumorkapselverletzung kann das Tumorbett adjuvant bestrahlt werden, um eine lokale Tumorkontrolle zu erreichen.

Empfehlung (E49):

Patienten mit potentieller Residualerkrankung (R1- oder RX-Resektion) und/oder einem Ki67-Index >10% sollte eine adjuvante Mitotane-Therapie angeboten werden. (Konsens+++)

Erläuterung:

Trotz nicht vollständig konklusiven Daten wird bei Patienten mit einem hohen individuellen Lokalrezidivrisiko (RX, R1, Ki-67-Index >10%) eine adjuvante Mitotane-Therapie empfohlen. Patienten, die ein niedriges individuelles Lokalrezidivrisiko haben (ENSAT I und II, R0-Resektion, Ki67-Index <10%) sollten keine adjuvante Mitotane-Therapie erhalten (Berutti et al., 2012; Gaujoux et al., 2017; Terzolo et al., 2007; Berruti et al., 2010).

Empfehlung (E50):

Eine humangenetische Beratung mit anschließender Untersuchung auf TP53 und MMR-Gen-Keimbahnmutationen sollte bei Patienten mit einem ACC und positiver Familienanamnese für assoziierte Tumorsyndrome eingeleitet werden. (Konsens+++)

Erläuterung:

Unter bestimmten klinischen Voraussetzungen (junges Alter, positive Familienanamnese für ACC-assoziierte Tumorsyndrome) sollte eine humangenetische Beratung mit Einleitung einer Mutationsanalyse initiiert werden (Waldmann et al., 2012; Hermann et al., 2012; Raymond et al., 2013). Das gilt insbesondere für Kinder, da über 80% kindliche ACC mit einer Keimbahnmutation des Tumorsuppressorgens TP53 (R337H) assoziiert sind (Pinto et al., 2015; Zheng et al., 2016; Custodio et al., 2013). In den letzten 3 Jahren sind im Rahmen der zunehmenden Verfügbarkeit komplexer genomischer Analysen (Whole Genome-Sequencing (WGS), Exome-Sequencing) und ihrer biomathematischen Auswertungen neue „Driver“-Mutationen (am häufigsten im ZNRF3- und im CTNNB1-Gen) identifiziert worden (Zheng et al., 2016; Assie et al., 2014).

Literatur:

Allolio B, Fassnacht M (2006) Clinical review: adrenocortical carcinoma: clinical update. J Clin Endocrinol Metab 91:2027-2037

Arlt W, Biehl M, Taylor AE, Hahner S, Libé R, Hughes BA, Schneider P, Smith DJ, Stiekema H, Krone N, Porfiri E, Opocher G, Bertherat J, Mantero F, Allolio B, Terzolo M, Nightingale P, Shackleton CH, Bertagna X, Fassnacht M, Stewart PM (2011) Urine steroid metabolomics as a biomarker tool for detecting malignancy in adrenal tumors. J Clin Endocrinol Metab 96:3775-3784

Assié G, Letouzé E, Fassnacht M, Jouinot A, Luscap W, Barreau O, Omeiri H, Rodriguez S, Perlemoine K, René-Corail F, Elarouci N, Sbiera S, Kroiss M, Allolio B, Waldmann J, Quinkler M, Mannelli M, Mantero F, Papatomas T, De Krijger R, Tabarin A, Kerlan V, Baudin E, Tissier F, Dousset B, Groussin L,

- Amar L, Clauser E, Bertagna X, Ragazzon B, Beuschlein F, Libé R, de Reyniès A, Bertherat J (2014) Integrated genomic characterization of adrenocortical carcinoma. *Nature Genetics* 6:607-612
- Bednarski BK, Habra MA, Phan A, Milton DR, Wood C, Vauthey N, Evans DB, Katz MH, Ng CS, Perrier ND, Lee JE, Grubbs EG (2014) Borderline resectable adrenal cortical carcinoma: a potential role for preoperative chemotherapy. *World J Surg* 38:1318-1327
- Bellantone R, Ferrante A, Boscherini M, Lombardi CP, Crucitti P, Crucitti F, Favia G, Borrelli D, Boffi L, Capussotti L, Carbone G, Casaccia M, Cavallaro A, Del Gaudio A, Dettori G, Di Giovanni V, Mazziotti A, Marrano D, Masenti E, Miccoli P, Mosca F, Mussa A, Petronio R, Piat G, Ruberti U, Serio G, Marzano L (1997) Role of reoperation in recurrence of adrenal cortical carcinoma: results from 188 cases collected in the Italian National Registry for Adrenal Cortical Carcinoma. *Surgery* 122:1212-1218
- Berutti A, Baudin E, Gelderblum H, Haak HR, Porpiglia F, Fassnacht M, Pentheroudakis G (2012) Adrenal Cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 23, Suppl 7:131-138
- Berruti A, Fassnacht M, Baudin E, Hammer G, Haak H, Leboulleux S, Skogseid B, Allolio B, Terzolo M (2010) Adjuvant therapy in patients with adrenocortical carcinoma: a position of an international panel. *J Clin Oncol* 28:401–402
- Bharwani N, Rockall AG, Sahdev A, Gueorguiev M, Drake W, Grossman AB, Reznick RH (2011) Adrenocortical carcinoma: the range of appearances on CT and MRI. *Am J Roentgenol* 196:706-714
- Bilimoria KY, Shen WT, Elaraj D, Bentrem DJ, Winchester DJ, Kebebew E, Sturgeon C (2008) Adrenocortical carcinoma in the United States: treatment utilization and prognostic factors. *Cancer* 113:3130-3136
- Custódio G, Parise GA, Kiesel Filho N, Komechen H, Sabbaga CC, Rosati R, Grisa L, Parise IZ, Pianovski MA, Fiori CM, Ledesma JA, Barbosa JR, Figueiredo FR, Sade ER, Ibañez H, Arram SB, Stinghen ST, Mengarelli LR, Figueiredo MM, Carvalho DC, Avilla SG, Woiski TD, Poncio LC, Lima GF, Pontarolo R, Lalli E, Zhou Y, Zambetti GP, Ribeiro RC, Figueiredo BC (2013) Impact of neonatal screening and surveillance for the TP53 R337H mutation on early detection of childhood adrenocortical tumors. *J Clin Oncol* 31:2619-2626
- Datrice NM, Langan RC, Ripley RT, Kemp CD, Steinberg SM, Wood BJ, Libutti SK, Fojo T, Schrupp DS, Avital I (2012) Operative management for recurrent and metastatic adrenocortical carcinoma. *J Surg Oncol* 2012 105:709-713
- Deandreis D, Leboulleux S, Caramella C, Schlumberger M, Baudin E (2011) FDG PET in the management of patients with adrenal masses and adrenocortical carcinoma. *Horm Cancer* 2:354-362
- Didolkar MS, Bescher RA, Elias EG, Moore RH (1981) Natural history of adrenal cortical carcinoma: a clinicopathologic study of 42 patients. *Cancer* 47:2153-2161
- Dy BM, Wise KB, Richards ML, Young WF, Grant CS, Bible KC, Rosedahl J, Harmsen WS, Farley DR, Thompson GB (2013) Operative intervention for recurrent adrenocortical cancer. *Surgery* 2013 154:1292-1299
- Else T, Kim AC, Sabolch A, Raymond VM, Kandathil A, Caoili EM, Jolly S, Miller BS, Giordano TJ, Hammer GD (2014) Adrenocortical carcinoma. *Endocr Rev* 35:282-32

Fassnacht M, Allolio B (2009) Clinical management of adrenocortical carcinoma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 23:273-289

Erdogan I, Deutschbein T, Jurowich C, Kroiss M, Ronchi C, Quinkler M, Waldmann J, Willenberg HS, Beuschlein F, Fottner C, Klose S, Heidemeier A, Brix D, Fenske W, Hahner S, Reibetanz J, Allolio B, Fassnacht M; German Adrenocortical Carcinoma Study Group (2013) The role of surgery in the management of recurrent adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 98:181-191

Fassnacht M, Hahner S, Polat B, Koschker AC, Kenn W, Flentje M, Allolio B (2006) Efficacy of adjuvant radiotherapy of the tumor bed on local recurrence of adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2006 91:4501-4504

Fassnacht M, Johansen S, Quinkler M, Bucsky P, Willenberg HS, Beuschlein F, Terzolo M, Mueller HH, Hahner S, Allolio B; German Adrenocortical Carcinoma Registry Group; European Network for the Study of Adrenal Tumors (2009) Limited prognostic value of the 2004 International Union Against Cancer staging classification for adrenocortical carcinoma: proposal for a revised TNM classification. *Cancer* 115:243-250

Fassnacht M, Wittekind C, Allolio B (2010) Current TNM classification systems for adrenocortical carcinoma. *Pathologie* 31:374-378

Fassnacht M, Terzolo M, Allolio B, Baudin E, Haak H, Berruti A, Welin S, Schade-Brittinger C, Lacroix A, Jarzab B, Sorbye H, Torpy DJ, Stepan V, Schteingart DE, Arlt W, Kroiss M, Leboulleux S, Sperone P, Sundin A, Hermsen I, Hahner S, Willenberg HS, Tabarin A, Quinkler M, de la Fouchardière C, Schlumberger M, Mantero F, Weismann D, Beuschlein F, Gelderblom H, Wilmink H, Sender M, Edgerly M, Kenn W, Fojo T, Müller HH, Skogseid B; FIRM-ACT Study Group (2012) Combination chemotherapy in advanced adrenocortical carcinoma. *N Engl J Med* 366:2189-2197

Fassnacht M, Kroiss M, Allolio B (2013) Update in adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 98:4551-4564

Freire DS, Siqueira SA, Zerbini MC, Wajchenberg BL, Corrêa-Giannella ML, Lucon AM, Pereira MA (2013) Development and internal validation of an adrenal cortical carcinoma prognostic score for predicting the risk of metastasis and local recurrence. *Clin Endocrinol* 79:468-745

Gaujoux S, Al-Ahmadie H, Allen PJ, Gonen M, Shia J, D'Angelica M, Dematteo R, Fong Y, Blumgart L, Jarnagin WR (2012) Resection of adrenocortical carcinoma liver metastasis: is it justified? *Ann Surg Oncol* 19:2643-2651

Gaujoux S and Mihai R on behalf of the joint working group of ESES and ENSAT. European Society of Endocrine Surgeons (ESES) and European Network for the Study of Adrenal Tumours (ENSAT) recommendations for the surgical management of adrenocortical carcinoma. *Brit J Surg* 2017; 104:358-376

Gratian L, Pura J, Dinan M, Reed S, Scheri R, Roman S, Sosa JA (2014) Treatment patterns and outcomes for patients with adrenocortical carcinoma associated with hospital case volume in the United States. *Ann Surg Oncol* 213:509-514

Grubbs EG, Callender GG, Xing Y, Perrier ND, Evans DB, Phan AT, Lee JE (2010) Recurrence of adrenal cortical carcinoma following resection: surgery alone can achieve results equal to surgery plus mitotane. *Ann Surg Oncol* 17:263-270

Habra MA, Ejaz S, Feng L, Das P, Deniz F, Grubbs EG, Phan A, Waguespack SG, Ayala-Ramirez M, Jimenez C, Perrier ND, Lee JE, Vassilopoulou-Sellin R (2013) A retrospective cohort analysis of the efficacy of adjuvant radiotherapy after primary surgical resection in patients with adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 98:192-197

Herrmann LJ, Heinze B, Fassnacht M, Willenberg HS, Quinkler M, Reisch N, Zink M, Allolio B, Hahner S (2012) TP53 germline mutations in adult patients with adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 97:476-485

Icard P, Goudet P, Charpenay C, Andreassian B, Carnaille B, Chapuis Y, Cougard P, Henry JF, Proye C (2001) Adrenocortical carcinomas: surgical trends and results of a 253-patient series from the French Association of Endocrine Surgeons study group. *World J Surg* 25:891-897

Ilias I, Sahdev A, Reznick RH, Grossman AB, Pacak K (2007) The optimal imaging of adrenal tumours: a comparison of different methods. *Endocr Relat Cancer* 14:587-599

Johanssen S, Hahner S, Saeger W, Quinkler M, Beuschlein F, Dralle H, Haaf M, Kroiss M, Jurowich C, Langer P, Oelkers W, Spahn M, Willenberg HS, Mäder U, Allolio B, Fassnacht M (2010) Verbesserungsbedarf beim klinischen Management von Patienten mit Nebennierenkarzinom in Deutschland. *Dt Ärzteblatt* 107:885-891

Jurowich C, Fassnacht M, Kroiss M, Deutschbein T, Germer CT, Reibetanz J (2013) Is there a role for laparoscopic adrenalectomy in patients with suspected adrenocortical carcinoma? A critical appraisal of the literature. *Horm Metab Res* 45:130-136

Kemp CD, Ripley RT, Mathur A, Steinberg SM, Nguyen DM, Fojo T, Schrupp DS (2011) Pulmonary resection for metastatic adrenocortical carcinoma: the National Cancer Institute experience. *Ann Thorac Surg* 92:1195-200

Kerkhofs TM, Verhoeven RH, Bonjer HJ, van Dijkum EJ, Vriens MR, De Vries J, Van Eijck CH, Bonsing BA, Van de Poll-Franse LV, Haak HR; Dutch Adrenal Network (2013) Surgery for adrenocortical carcinoma in The Netherlands: analysis of the national cancer registry data. *Eur J Endocrinol* 169:83-89

Lombardi CP, Raffaelli M, Boniardi M, De Toma G, Marzano LA, Miccoli P, Minni F, Morino M, Pelizzo MR, Pietrabissa A, Renda A, Valeri A, De Crea C, Bellantone R (2012) Adrenocortical carcinoma: effect of hospital volume on patient outcome. *Langenbecks Arch Surg* 397:201-207

Lughezzani G, Sun M, Perrotte P, Jeldres C, Alasker A, Isbarn H, Budäus L, Shariat SF, Guazzoni G, Montorsi F, Karakiewicz PI (2010) The European Network for the Study of Adrenal Tumors staging system is prognostically superior to the International Union Against Cancer-staging system: a North American validation. *Eur J Cancer* 46:713-719

Magee BJ, Gattamaneni HR, Pearson D (1987) Adrenal cortical carcinoma: survival after radiotherapy. *Clin Radiol* 38:587-588

Miller BS, Gauger PG, Hammer GD, Doherty GM (2012) Resection of adrenocortical carcinoma is less complete and local recurrence occurs sooner and more often after laparoscopic adrenalectomy than after open adrenalectomy. *Surgery* 152:1150-1157

Mihai R, Iacobone M, Makay O, Moreno P, Frilling A, Kraimps JL, Soriano A, Villar del Moral J, Barczynski M, Durán MC, Sadler GP, Niederle B, Dralle H, Harrison B, Carnaille B (2012) Outcome of

operation in patients with adrenocortical cancer invading the inferior vena cava-a European Society of Endocrine Surgeons (ESES) survey. *Langenbecks Arch Surg* 397:225-231

Mihai R (2015) Diagnosis, treatment and outcome of adrenocortical cancer. *Br J Surg* 102:291-306

Pinto EM, Chen X, Easton J, Finkelstein D, Liu Z, Pounds S, Rodriguez-Galindo C, Lund TC, Mardis ER, Wilson RK, Boggs K, Yergeau D, Cheng J, Mulder HL, Manne J, Jenkins J, Mastellaro MJ, Figueiredo BC, Dyer MA, Pappo A, Zhang J, Downing JR, Ribeiro RC, Zambetti GP (2015) Genomic landscape of pediatric adrenocortical tumours. *Nat Commun* 6:6302

Polat B, Fassnacht M, Pfreundner L (2009a) Radiotherapy in adrenocortical carcinoma. *Cancer* 115:2816-2823

Polat B, Fassnacht M, Pfreundner L, Guckenberger M, Bratengeier K, Johanssen S, Kenn W, Hahner S, Allolio B, Flentje M (2009b) Radiotherapy in adrenocortical carcinoma. *Cancer* 115:2816-2823

Porpiglia F, Fiori C, Daffara FC, Zaggia B, Ardito A, Scarpa RM, Papotti M, Berruti A, Scagliotti GV, Terzolo M (2016) Does nephrectomy during radical adrenalectomy for stage II adrenocortical cancer affect patient outcome? *J Endocrinol Invest* 39:465-471

Raymond VM, Everett JN, Furtado LV, Gustafson SL, Jungbluth CR, Gruber SB, Hammer GD, Stoffel EM, Greenon JK, Giordano TJ, Else T (2013a) Adrenocortical carcinoma is a lynch syndrome-associated cancer. *J Clin Oncol* 31:3012-3018

Raymond VM, Else T, Everett JN, Long JM, Gruber SB, Hammer GD (2013b) Prevalence of germline TP53 mutations in a prospective series of unselected patients with adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 98:119-125

Reibetanz J, Kroiss M, Deutschbein T, Fenske W, Gasser M, Jurowich C, Germer CT, Allolio B, Fassnacht M (2012) German adrenocortical carcinoma registry. Surgical therapy results and follow-up treatment. *Chirurg* 83:528-535

Reibetanz J, Jurowich C, Erdogan I, Nies C, Rayes N, Dralle H, Behrend M, Allolio B, Fassnacht M; German ACC study group (2012) Impact of lymphadenectomy on the oncologic outcome of patients with adrenocortical carcinoma. *Ann Surg* 255:363-369

Ripley RT, Kemp CD, Davis JL, Langan RC, Royal RE, Libutti SK, Steinberg SM, Wood BJ, Kammula US, Fojo T, Avital I (2011) Liver resection and ablation for metastatic adrenocortical carcinoma. *Ann Surg Oncol* 18:1972-1979

Saade N, Sadler C, Goldfarb M (2015) Impact of regional lymph node dissection on disease specific survival in adrenal cortical carcinoma. *Horm Metab Res* 47:820-825

Sabolch A, Feng M, Griffith K, Hammer G, Doherty G, Ben-Josef E (2011) Adjuvant and definitive radiotherapy for adrenocortical carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 80:1477-1484

Schteingart DE, Doherty GM, Gauger PG, Giordano TJ, Hammer GD, Korobkin M, Worden FP (2005) Management of patients with adrenal cancer: recommendations of an international consensus conference. *Endocr Relat Cancer* 2005 12:667-680

Sturgeon C, Shen WT, Clark OH, Duh QY, Kebebew E (2006) Risk assessment in 457 adrenal cortical carcinomas: how much does tumor size predict the likelihood of malignancy? *J Am Coll Surg* 202:423-430

Terzolo M, Angeli A, Fassnacht M, Daffara F, Tauchmanova L, Conton PA, Rossetto R, Buci L, Sperone P, Grossrubatscher E, Reimondo G, Bollito E, Papotti M, Saeger W, Hahner S, Koschker AC, Arvat E, Ambrosi B, Loli P, Lombardi G, Mannelli M, Bruzzi P, Mantero F, Allolio B, Dogliotti L, Berruti A (2007) Adjuvant mitotane treatment for adrenocortical carcinoma. *N Engl J Med* 356:2372–2380

Turbendian HK, Strong VE, Hsu M, Ghossein RA, Fahey TJ 3rd (2010) Adrenocortical carcinoma: the influence of large vessel extension. *Surgery* 148:1057-1064

Waldmann J, Patsalis N, Fendrich V, Langer P, Saeger W, Chaloupka B, Ramaswamy A, Fassnacht M, Bartsch DK, Slater EP (2012) Clinical impact of TP53 alterations in adrenocortical carcinomas. *Langenbecks Arch Surg* 397:209-216

Young WF Jr (2011) Conventional imaging in adrenocortical carcinoma: update and perspectives. *Horm Cancer* 2:341-347

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

Zheng S, Cherniack AD, Dewal N, Moffitt RA, Danilova L, Murray BA, Lerario AM, Else T, Knijnenburg TA, Ciriello G, Kim S, Assie G, Morozova O, Akbani R, Shih J, Hoadley KA, Choueiri TK, Waldmann J, Mete O, Robertson AG, Wu HT, Raphael BJ, Shao L, Meyerson M, Demeure MJ, Beuschlein F, Gill AJ, Sidhu SB, Almeida MQ, Fragoso MC, Cope LM, Kebebew E, Habra MA, Whitsett TG, Bussey KJ, Rainey WE, Asa SL, Bertherat J, Fassnacht M, Wheeler DA; Cancer Genome Atlas Research Network, Hammer GD, Giordano TJ, Verhaak RG (2016) Comprehensive pan-genomic characterization of adrenocortical carcinoma. *Cancer Cell* 29:723-736

2.9 Ganglioneurome, Neuroblastome und Myelolipome

Empfehlung (E51):

Beim adrenalen Neuroblastomen soll eine risikoadaptierte Therapie (Resektion allein oder in Kombination mit Chemo-, Bestrahlungs- oder MIBG-Therapie) erfolgen. (Konsens+++)

Erläuterung:

Neuroblastome (ICD-10-GM-2018 C74.9) sind maligne Tumore des frühen Kindesalters, die am häufigsten in der Nebenniere auftreten. Ihre Prognose und damit die Therapie hängen wesentlich von dem Vorliegen einer MYCN Mutation ab. Patienten mit dieser Erkrankung sollten in die Studie NB2004 (risikoadaptierte Therapie des Neuroblastoms bei Kindern) der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie eingeschlossen werden (Hero et al., 2011). Als Behandlungsoptionen werden Resektion, Chemotherapie, Bestrahlung und MIBG-Therapie alleine oder in Kombination angewendet.

Empfehlung (E52):

Bei symptomatischen Ganglioneuromen soll die Resektion indiziert werden. (Konsens+++)

Erläuterung:

Ganglioneurome (ICD-10-GM-2018 D17.7) sind sehr seltene, meist gutartige Tumoren des autonomen Nervensystems. Sie treten meist im Kindesalter auf und können mit einer Hormonsekretion einhergehen. Therapie der Wahl bei symptomatischen Tumoren ist die Resektion (Shawa et al., 2014).

Empfehlung (E53):

Symptomatische Myelolipome sollten reseziert werden. (Konsens+++)

Erläuterung:

Adrenale Myelolipome (ICD-10-GM-2018 D17.7) sind seltene hormoninaktive gutartige Tumore, die reifes Fettgewebe und hämatopoetisches Gewebe enthalten. Sie treten am häufigsten in der 5.-7. Lebensdekade auf. Meist verursachen sie keine Symptome, bei großen Tumoren, Nekrose oder spontaner Einblutung können aber Schmerzen auftreten. In diesen Fällen kann eine Resektion erforderlich werden (Patel et al., 2006).

Literatur

Hero B, Berthold F (2011) Neuroblastom. Leitlinie der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie. AWMF-Register Nr. 025/008 online

Patel VG, Babalola OA, Fortson JK, Weaver WL (2006) Adrenal myelolipoma: a report of a case and review of the literature. *Am Surg* 72:649-654

Shawa H, Elsayes KM, Javadi S, Morani A, Williams MD, Lee JE, Waguespack SG, Busaidy NL, Vassilopoulou-Sellin R, Jimenez C, Habra MA (2014) Adrenal ganglioneuroma: features and outcomes of 27 cases at a referral cancer centre. *Clin Endocrinol* 80:342-347

2.10 Nebennierenmetastasen

Empfehlung (E54):

Das Vorliegen einer Nebennierenmetastase sollte bei einem Patienten mit einer Tumoranamnese überprüft werden, wenn die Nebennierenläsion nicht die bildgebenden Charakteristika eines Nebennierenrindenadenoms erfüllt. (Konsens+++)

Erläuterung:

Unter den Raumforderungen der Nebennieren sind Metastasen (ICD-10-GM-2018 79.9) nach den benignen nicht-funktionellen Adenomen am zweithäufigsten (Uberoi et al., 2009; Sancho et al., 2012). In Autopsiestudien wird die Häufigkeit adrener Metastasen mit 10-27% angegeben (Abrams et al., 1950; Bullock et al., 1953). Folgende klinische Konstellationen sind möglich: Die Raumforderungen der Nebennieren wird im Rahmen der Nachsorge einer bereits behandelten malignen Erkrankung identifiziert, ein verdächtiger Befund der Nebennieren fällt beim initialen Staging eines Tumorleidens auf, oder es liegt bisher kein Anhalt für ein Tumorleiden vor und die Diagnose der Nebennieren-Metastase wird im Rahmen der Abklärung eines Inzidentaloms gestellt. Circa 48% der Nebennieren-Raumforderungen bei Patienten mit maligner Erkrankung sind benigne „Inzidentalome“ (Lenert et al., 2001). Primärtumore mit Metastasen der Nebennieren von nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen (NSCLC) und Mammakarzinomen sind am häufigsten, aber auch Melanome, hepatozelluläre und Nierenzell-Karzinome gehen häufig mit Nebennieren -Metastasen einher (Lumb et al., 1959; Sancho et al., 2012). Daten aus Hong-Kong aus dem Jahr 2002 zeigten einen hohen Anteil von Leber- und gastro-ösophagealen Karzinomen unter den Primärtumoren, während Metastasen von Mammakarzinomen deutlich seltener vorkamen (Lam et al., 2002). Nebennieren-Metastasen von NSCLC sind häufig bilateral (Kocijancic et al., 2003). Die funktionelle Diagnostik sollte sich an der Abklärung des Inzidentaloms orientieren (siehe dort). Sollten bilaterale Nebennieren Raumforderungen diagnostiziert werden, ist die Abklärung einer Nebennieren-Insuffizienz sinnvoll (Sancho et al., 2012).

Empfehlung (E55):

Zur Dignitätsklärung sollte als Standarddiagnostik eine CT oder MRT des Abdomens erfolgen, bei Metastasenverdacht sollte diese durch ein FDG-PET/CT ergänzt werden. (Konsens+++).

Erläuterung:

Grundsätzlich sind Computertomographie (CT), Magnetresonanztomographie (MRT) und PET-CT geeignete Verfahren (Sancho et al., 2012). Dabei steht die Differenzierung zwischen benignem NN-

Adenom und Metastase im Vordergrund. Neben morphologischen Kriterien spielen dabei Kriterien wie Fettgehalt, Kontrastmittel-Verhalten und metabolische Aktivität eine Rolle. Vergleiche der historischen patientenindividuellen Bildgebung spielen eine wichtige Rolle in der Abschätzung der Wachstumsdynamik der identifizierten Raumforderung und erlauben Rückschlüsse auf die Dignität. Der Fettgehalt der Läsion ist ein wichtiges Kriterium zur Unterscheidung Adenom versus Metastase, da ca. 70% der Nebennieren-Rindenadenome fettreich sind. Im Gegensatz dazu weisen maligne RF meist einen geringen Fettgehalt auf (Korobkin et al., 1996, Caoili et al., 2002; Haider et al., 2004, Song et al., 2008). Die hohe metabolische Aktivität potentieller NN-Metastasen erlaubt eine Differenzierung von den metabolisch wenig aktiven benignen Adenomen in der Positronen-Emissions-Tomographie (PET). Die Verbindung von PET und CT in der PET-CT erlaubt die Kombination der bereits erwähnten Unterscheidungskriterien der CT bzw. MRT (Kontrastmittel-washout-Verhalten, Fettgehalt) mit der Messung der metabolischen Aktivität. Außerdem bietet die PET-CT die Möglichkeit der Evaluation des gesamten Körpers hinsichtlich möglicher weiterer Metastasierungsorte mit Ausnahme des Schädels. Eine zusätzliche Schädel/Hirn-Diagnostik, beispielsweise mittels eines MRT, sollte deshalb, insbesondere beim NSCLC, immer erfolgen. Die PET-CT ist deshalb die bildgebende Diagnostik der ersten Wahl (Sancho et al., 2012).

Empfehlung (E56):

Bei Unsicherheit in der Bildgebung kann die CT- oder US-gesteuerte Punktion der Läsion zur Diagnose erwogen werden, wenn zuvor biochemisch ein Phäochromozytom ausgeschlossen wurde. (Konsens+++).

Erläuterung:

Die perkutane Biopsie (in der Regel CT-oder Sonographie-gesteuert) ist ein gutes Hilfsmittel zur genauen Diagnosestellung bei unklaren Fällen. Im Falle des negativen Ergebnisses schließt das Vorhandensein von NN-Gewebe in der Probe eine NN-Metastase weitgehend aus. Bestätigt sich die Diagnose der NN-Metastase, kann in Abhängigkeit von Tumorentität und Ausbreitung das weitere Vorgehen geplant werden. Vor der Punktion sollten ein Phäochromozytom und ACC ausgeschlossen sein.

Empfehlung (E57): Eine Adrenalectomie kann bei isolierter adrenaler Metastasierung indiziert werden. (Konsens+++)

Die Indikation zur Resektion von Nebennieren-Metastasen sollte immer in einem interdisziplinären Tumorboard gefällt werden. (Konsens+++)

Erläuterungen:

Ob durch die Resektion von NN-Metastasen ein besseres onkologisches Outcome erreicht wird, bleibt in den meisten Fällen unklar, da hierzu keine Level-A-Evidenz vorliegt (Sancho et al., 2012). Grundsätzlich sollte die Indikation zur Resektion von NN-Metastasen deshalb in einem interdisziplinären Tumorboard gefällt werden. Allerdings wurde die Adrenalectomie als unabhängiger prognostischer Faktor in Studien mit unterschiedlichen Primärtumoren identifiziert. Dies legt nahe, dass die Resektion der NN-Metastasen in ausgewählten Fällen einen positiven Effekt auf das Gesamtüberleben haben kann (Muth et al., 2010). Patienten können je nach Tumorentität von der Resektion solitärer Metastasen profitieren. Dabei können 5-Jahres-Überlebensraten von 20-45% erzielt werden. Bei bis zu 25% kann ein krankheitsfreies Überleben von 5 Jahren erreicht werden (Luketich et al., 1996; Heniford et al., 1999; Ayabe et al., 1999; Duh et al., 2003; Moreno et al., 2013). In Hinblick auf die Histologie des Primärtumors haben Patienten mit einem Adenokarzinom eine signifikant erhöhte Überlebensrate (Lo et al., 1996; Muth et al., 2010). Des Weiteren spielt das krankheitsfreie Intervall (disease free intervall = DFI) zwischen Diagnosestellung des Primärtumors und Diagnose der NN-Metastase eine Rolle für die Prognose. Patienten mit metachronen Metastasen haben eine deutlich bessere Prognose verglichen mit denen mit synchronen Metastasen (Muth et al., 2010). Speziell für das NSCLC konnte gezeigt werden, dass ein DFI >6 Monaten mit einem verbesserten Langzeitüberleben einhergeht und dementsprechend in diesen Fällen eine Resektion gerechtfertigt ist (Pfannschmidt et al., 2005; Mercier et al., 2005; Muth et al., 2010). Faktoren, welche bei der Indikationsstellung zur Resektion von NN-Metastasen bedacht werden sollten bzw. diese positiv beeinflussen können, sind (Sancho et al. 2012):

- die extra-adrenale Tumorerkrankung ist erfolgreich behandelt bzw. kontrolliert.
- es liegt eine isolierte adrenale Metastasierung vor.
- die adrenale Erkrankung ist funktionell adäquat diagnostiziert bzw. abgeklärt.
- Bildgebung und/oder perkutane Biopsie beweisen die adrenale Metastasierung bzw. lassen an dieser wenig Zweifel.
- das krankheitsfreie Intervall (DFI) ist größer als 6 Monate bzw. es liegt eine metachrone Metastasierung vor.
- der Allgemeinzustand des Patienten rechtfertigt eine Resektion.

- die Histologie des Primärtumors entspricht einem Adenokarzinom.

Empfehlung (E58)

Die Metastasen-Adrenalektomie sollte minimal-invasiv vorgenommen werden, sofern die Metastase in toto und ohne Tumorzellaussaat entfernt werden kann. Ein offenes Vorgehen sollte den wenigen Fällen vorbehalten bleiben, bei denen es Hinweise für eine lokale Infiltration gibt oder wenn die Metastase 6 cm überschreitet. (Konsens+++)

Erläuterung:

Die Operation muss gewährleisten, dass der Tumor in toto und ohne Verletzung seiner Kapsel entfernt wird (Glenn et al., 2016). Das kann sowohl minimal-invasiv laparoskopisch oder retroperitoneoskopisch oder über einen offenen Zugang konventionell erfolgen. Allerdings haben mehrere Studien gezeigt, dass das minimal-invasive Vorgehen dem offenen Vorgehen nicht unterlegen ist. Außerdem konnte gezeigt werden, dass die Vorteile des minimal-invasiven Vorgehens (weniger Blutverlust, kürzerer Krankenhaus-Aufenthalt) auch für diese Indikation vorliegen und sogenannte port-site-Metastasen nicht auftreten (Saraiva et al. 2003; Strong et al., 2007; Weyhe et al., 2007; Arenas et al., 2014). Ein offenes Vorgehen sollte demzufolge den wenigen Fällen vorbehalten bleiben, bei denen es Hinweise für eine lokale Infiltration gibt oder wenn der Tumor eine gewisse Größe (>10 cm) überschreitet. Weitere Kontraindikationen für ein laparoskopisches Vorgehen sind ausgeprägte Verwachsungen nach Vor-Operationen, hier kann auch ein retroperitoneoskopisches Vorgehen sinnvoll sein. Eine Kontraindikation stellt auch eine gravierende Komorbidität dar.

Empfehlung (E59):

Bei inoperablen Patienten kann die Radiofrequenz-Ablation als Alternative zur Operation erwogen werden. (Konsens+++)

Erläuterung:

Der Therapieerfolg wird durch Rückgang des Kontrast-Enhancements im CT dokumentiert. In Studien traten keine Rezidive auf und es konnte eine gute lokale Kontrolle erreicht werden (Wood et al., 2003; Mayo-Smith et al., 2004; Carrafiello et al., 2008; Mouracade et al., 2009]. Zu anderen lokalen Verfahren wie stereotaktische Bestrahlung, Ethanol-Injektion, Ultraschall- oder CT-gesteuerte Mikrowellenablation, Kryoablation u.a. liegen keine Daten vor.

Literatur:

Abrams HL, Spiro R, Goldstein N (1950) Metastases in carcinoma; analysis of 1,000 autopsied cases. *Cancer* 3:74–85

Arenas MAR, Sui D, Grubbs EG, Lee JE, Perrier ND (2014) Adrenal metastectomy is safe in selected patients. *World J Surg* 38:1336-1342

Ayabe H, Tsuji H, Hara S, Tagawa Y, Kawahara K, Tomita M (1995) Surgical management of adrenal metastasis from broncho- genic carcinoma. *J Surg Oncol* 58:149–154

Bullock WK, Hirst AE Jr (1953) Metastatic carcinoma of the adrenal. *Am J Med Sci* 226:521–524

Caoili EM, Korobkin M, Francis IR, Cohan RH, Platt JF, Dunnick NR, Raghupathi KI (2002) Adrenal masses: characterization with combined unenhanced and delayed enhanced CT. *Radiology* 222:629–633

Carrafiello G, Lagana D, Recaldini C, Giorgianni A, Ianniello A, Lumia D, D'Ambrosio A, Petulla M, Dionigi G, Fugazzola C (2008) Imaging-guided percutaneous radiofrequency ablation of adrenal metastases: preliminary results at a single institution with a single device. *Cardiovasc Intervent Radiol* 31:762–767

Duh Q-Y (2003) Resecting isolated adrenal metastasis: why and how? *Ann Surg Oncol* 10:1138–1139

Glenn JJ, Kiernan CM, Yen TWF, Solorzano CC, Carr AA, Evans DB, Wang TC (2016) Management of suspected adrenal metastases at 2 academic medical centers. *Am J Surg* 211:664-670

Haider MA, Ghai S, Jhaveri K, Lockwood G (2004) Chemical shift MR imaging of hyperattenuating (>10 HU) adrenal masses: does it still have a role? *Radiology* 231:711–716

Heniford BT, Arca MJ, Walsh RM, Gill IS (1999) Laparoscopic adrenalectomy for cancer. *Semin Surg Oncol* 16:293–306

Kocijancic I, Vidmar K, Zwitter M, Snoj M (2003) The significance of adrenal metastases from lung carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 29:87–88

Korobkin M, Giordano TJ, Brodeur FJ, Francis IR, Siegelman ES, Quint LE, Dunnick NR, Heiken JP, Wang HH (1996) Adrenal adenomas: relationship between histologic lipid and CT and MR findings. *Radiology* 200:743–747

Lam KY, Lo CY (2002) Metastatic tumours of the adrenal glands: a 30-year experience in a teaching hospital. *Clin Endocrinol* 56:95–101

Lenert JT, Barnett CC Jr, Kudelka AP, Sellin RV, Gagel RF, Prieto VG, Skibber JM, Ross MI, Pisters PW, Curley SA, Evans DB, Lee JE (2001) Evaluation and surgical resection of adrenal masses in patients with a history of extra-adrenal malignancy. *Surgery* 130:1060–1067

Lo CY, van Heerden JA, Soreide JA, Grant CS, Thompson GB, Lloyd RV, Harmsen WS (1996) Adrenalectomy for metastatic disease to the adrenal glands. *Br J Surg* 83:528–531

Luketich JD, Burt ME (1996) Does resection of adrenal metastases from non-small cell lung cancer improve survival? *Ann Thorac Surg* 62:1614–1616

Lumb G, Mackenzie DH (1959) The incidence of metastases in adrenal glands and ovaries removed for carcinoma of the breast. *Cancer* 12:521–526

Mayo-Smith WW, Dupuy DE (2004) Adrenal neoplasms: CT- guided radiofrequency ablation—preliminary results. *Radiology* 231:225–230

Mercier O, Fadel E, de Perrot M, Mussot S, Stella F, Chapelier A, Darteville P (2005) Surgical treatment of solitary adrenal metastasis from non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 130:136–140

Moreno P et al. (2013) Adrenalectomy for solid tumor metastases: Results of a multicenter European study. *Surgery* 154:1215-22

Mouracade P, Dettloff H, Schneider M, Debras B, Jung JL (2009) Radio-frequency ablation of solitary adrenal gland metastasis from renal cell carcinoma. *Urology* 74:1341–1343

Muth A, Persson F, Jansson S, Johanson V, Ahlman H, Wangberg B (2010) Prognostic factors for survival after surgery for adrenal metastasis. *Eur J Surg Oncol* 36:699–704

Pfannschmidt J, Schlolaut B, Muley T, Hoffmann H, Dienemann H (2005) Adrenalectomy for solitary adrenal metastases from non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 49:203–207

Sancho JJ, Triponez F, Montet X, Sitges-Serra A (2012) Surgical management of adrenal metastases *Langenbecks Arch Surg* 397:179–194

Saraiva P, Rodrigues H, Rodrigues P (2003) Port site recurrence after laparoscopic adrenalectomy for metastatic melanoma. *Int Braz J Urol* 29:520–521

Song JH, Chaudhry FS, Mayo-Smith WW (2008) The incidental adrenal mass on CT: prevalence of adrenal disease in 1,049 consecutive adrenal masses in patients with no known malignancy. *Am J Roentgenol* 190:1163–1168

Strong VE, D'Angelica M, Tang L, Prete F, Gonen M, Coit D, Touijer KA, Fong Y, Brennan MF (2007) Laparoscopic adrenalectomy for isolated adrenal metastasis. *Ann Surg Oncol* 14:3392–3400

Uberoi J, Munver R (2009) Surgical management of metastases to the adrenal gland: open, laparoscopic, and ablative approaches. *Curr Urol Rep* 10:67–72

Weyhe D, Belyaev O, Skawran S, Muller C, Bauer KH (2007) A case of port-site recurrence after laparoscopic adrenalectomy for solitary adrenal metastasis. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 17:218–220

Wood BJ, Abraham J, Hvizda JL, Alexander HR, Fojo T (2003) Radiofrequency ablation of adrenal tumors and adrenocortical carcinoma metastases. *Cancer* 97:554–560

3. Perioperatives Management und Nachsorge

3.1 Allgemein

Empfehlungen (E60):

Perioperativ sollte bei allen Adrenalektomien eine gewichtsadaptierte Thromboseprophylaxe erfolgen. (Konsens+++)

Bei einer Adrenalektomie ist mit Ausnahme des Cushing-Syndroms keine Antibiotikaprophylaxe erforderlich. (Konsens++)

Erläuterung:

Eine perioperative Thromboseprophylaxe ist bei allen Nebenniereneingriffen vorzunehmen. Aktuelle ACS-NSQIP Untersuchungen zeigen an einem großen Patientengut (n=4844), dass Patienten nach Adrenalektomie in zirka 1% eine tiefe Beinvenenthrombose oder einer Lungenembolie entwickelten (Sood et al., 2016). Patienten mit einem adrenalen Cushing entwickeln aufgrund einer deutlichen Hyperkoagulabilität (Faktor VIII, vWF Anstieg) in bis zu 7,5 % tiefe Beinvenenthrombosen sowie Embolien (Manetti et al., 2010; Isidori et al., 2015). Während Patienten mit einem adrenalen Cushing-Syndrom besonders infektanfällig sind, ist dies bei anderen Patienten nicht der Fall (Gumbs und Gagner 2006, Zeiger und Thompson 2009; Niemann 2015).

3.2 Primärer Hypoaldosteronismus (PHA)

Empfehlungen (E61):

Präoperativ sollte eine Hypokaliämie ausgeglichen werden. (Konsens+++)

Beim PHA sollte präoperativ die Gabe eines Aldosteronantagonisten für mindestens zwei Wochen verabreicht werden, um eine Hypokaliämie auszugleichen. (Konsens+++)

Bei Patienten mit einem einseitigen Aldosteron-produzierenden Adenom (APA) können Kaliumsubstitution und Aldosteronantagonist postoperativ unmittelbar abgesetzt werden. (Konsens+++)

Bei Patienten mit persistierender Hyperaldosteronämie und Notwendigkeit einer fortgesetzten Therapie mit einem Aldosteronantagonisten, sollte langsam hochtitriertes Spironolacton als Medikament der ersten Wahl eingesetzt werden. (Konsens+++)

Bei sehr jungen Patienten oder in Familien mit mehreren Erkrankten oder Fällen einer Apoplexie im Alter von ≤ 40 Jahren, sollte eine genetische Testung (FH-I, FH-III) eingeleitet werden. (Konsens+++)

Erläuterung:

Bei Patienten mit einem PHA besteht in vielen Fällen eine Hypokaliämie. Dies ist besonders häufig bei Patienten mit einem Aldosteron-produzierenden Adenom der Fall, also bei Patienten, die besonders von einer operativen Therapie profitieren. Der Kaliummangel im Körper insgesamt ist dann erheblich. Da eine Hypokaliämie das perioperative Risiko erhöht, sollte sie präoperativ immer ausgeglichen werden. Dies kann durch eine medikamentöse Behandlung mit einem Aldosteronantagonisten (Young 2003; Funder et al., 2008) und durch eine Kaliumsubstitution erreicht werden.

Neben einer deutlich besseren Blutdruckeinstellung präoperativ kann Spironolacton eine fortgesetzte Hypokaliämie gut behandeln, so dass die Kaliumsubstitution reduziert oder ausgesetzt werden kann. Patienten mit einem Conn-Adenom oder einer unilateralen aldosteronproduzierenden Hyperplasie sollten präoperativ mindestens 2-wöchig mit Spironolacton p.o. behandelt werden. Hier muss der verzögerte Wirkeintritt von oralem Spironolacton (bis zu 5 Tagen) bedacht werden. Es sollte zunächst mit einer Dosis von 12,5–25 mg/d Spironolacton begonnen werden. Bei einer bekannten Niereninsuffizienz, vor allem einer Nierenclearance < 60 ml/min/1.73m², muss das Serumkalium engmaschig kontrolliert werden, um eine Hyperkaliämie nach Therapiebeginn zu vermeiden (Funder et al., 2016).

Postoperative Verlaufskontrollen sollten eine frühe Bestimmung von Aldosteron und Renin zur Beurteilung des biochemischen Erfolgs anstreben (Young 2003). Weitere biochemische Kontrollen sollten individuell festgelegt und vom klinischen Verlauf abhängig gemacht werden. Eine Kaliumsubstitution und eine Medikation mit Aldosteronantagonisten sollte unmittelbar nach der Operation abgesetzt werden. In den ersten postoperativen Wochen sollte insbesondere bei Patienten mit einer präoperativ eingeschränkten Nierenfunktion eine salzarme Diät vermieden werden. Dies beugt der Entwicklung einer Hyperkaliämie vor, die sich aufgrund der Unterfunktion der restlichen Nebenniere entwickeln könnte (Mattson et al., 2006; Fischer et al., 2012). Bei einigen wenigen Patienten kann sich ein persistierender Hypoaldosteronismus entwickeln, der den Einsatz von Mineralokortikoiden erfordern kann. Der Effekt der Operation auf den Blutdruck zeigt sich meist innerhalb der ersten 6 Monate. Zur Anpassung der antihypertensiven Medikation sollten regelmäßige Blutdruckkontrollen durchgeführt werden (Funder et al., 2016). Eine Heilung der Hypokaliämie wird bei nahezu allen Patienten mit einem einseitig lokalisierten typischen Aldosteronom nach der Operation gesehen (Sawka et al., 2001; Young 2003; Harris et al., 2003). Bei etwa der Hälfte der Patienten wird sich der Blutdruck normalisieren oder deutlich verbessern (Bereich 35-80%, abhängig von den Höhe der für die Annahme der Normalisierung zugrunde

gelegten Blutdruckwerte und der Komedikation) (Celen et al., 1996; Mattsson et al., 2006; Fischer et al., 2012). Bei 30-60% der Patienten können alle den Blutdruck senkenden Medikamente eingespart werden meistens sind dies jüngere Patienten mit einer kürzeren Krankheitsdauer (Lim et al., 2001; Montori et al., 2002; Young 2003). Weitere Kofaktoren, die einen guten Effekt der Operation erwarten lassen sind u.a. eine fehlende Familienanamnese für Bluthochdruck (weniger als 2 Familienangehörige mit Bluthochdruck), Diagnosedauer des Bluthochdruck geringer als 5 Jahre (Celen et al., 1996; Sawka et al., 2001; Meyer et al., 2005), ein hoher PAC:PRA Quotient (Quotient aus Plasma-Aldosteron (PAC) und Plasma-Renin-Aktivität (PRA)) und hohe Aldosteronwerte im Urin.

Bei Patienten mit einer bilateralen Nebennierenerkrankung (idiopathische Nebennierenhyperplasie (IAH) oder bilateralen Aldosteron-produzierenden Adenome (bAPA)) verändert sich die Hypertonie weniger häufig nach der Operation. Beispielsweise war dies bei der IAH nach unilateralen oder bilateralen Eingriffen nur bei knapp 20% der Betroffenen der Fall (Funder et al., 2008). Dies erfordert u.U. eine langfristige Therapie mit einem Aldosteronantagonisten. Bei diesen Patienten sollte Spironolaktone als Medikament der ersten Wahl eingesetzt werden. Hierbei sollte die geringste effektive Dosis durch schrittweise Dosissteigerung titriert werden (Parthasarathy et al., 2011; Karagiannis et al., 2008).

Eine genetische Analyse mit Blick auf einen familiären primären Aldosteronismus kann erwogen werden. Eine klinische Implikation ergibt sich derzeit nicht. Patienten mit einem Erkrankungsbeginn vor dem 20. Lebensjahr, mit einer familiären Häufung eines primären Aldosteronismus oder mit Schlaganfällen um oder vor dem 40. Lebensjahr sollten auf das Vorliegen eines familiären Hyperaldosteronismus Typ I (FH-I, GRA) untersucht werden. Sehr junge Patienten mit einem primären Aldosteronismus können auf das Vorliegen einer Keimbahnmutation im KCNJ5 Gen (FH-III) getestet werden (Funder et al., 2008).

3.3 Cortisol-produzierende Nebennierentumoren

Empfehlungen (62):

Beim Cushing-Syndrom sollten präoperativ eine antihypertensive Therapie, ein Elektrolytausgleich sowie eine Diabeseinstellung vorgenommen werden. (Konsens+++)

Beim Cushing-Syndrom soll wegen erhöhter Infektanfälligkeit eine "single-shot"-Antibiotikaphylaxe vorgenommen werden. Bei allen anderen Adrenalektomien ist keine Antibiotikaphylaxe erforderlich. (Konsens++)

Beim Cushing-Syndrom sollte präoperativ keine Hemmung der Steroidsynthese (z.B. Ketokonazol) wegen möglicher intraoperativer Nebenwirkungen erfolgen. (Konsens+++)

Nach der Resektion eines Cortisol-produzierenden Nebennierenadenoms soll postoperativ eine konsequente Glucocorticoid-Substitution begonnen werden, ggf. die Substitution stressadaptiert erhöht (z.B. bei Infekten, Operationen) und mit Mineralokortikoiden ergänzt werden. Der Patient muß diesbezüglich instruiert werden. Er soll endokrinologisch betreut werden. (Konsens+++)

Nach bilateraler Adrenalektomie muß eine Dauer(basis)substitution von Glukokortikoiden mit stressadaptierter Dosiserhöhung (z.B. bei Infekten, Operationen) und mit Mineralokortikoiden erfolgen. Dem Patienten muß ein Notfallpass ausgehändigt werden. Er soll endokrinologisch betreut werden und benötigt eine Schulung. (Konsens+++)

Erläuterungen:

Bis zu 70 % aller Patienten, die aufgrund eines Nebennierentumors unterschiedlicher Genese operiert werden müssen sind hypertensiv und 19 % aller dieser Patienten haben einen Diabetes mellitus (Sood et al., 2016). Patienten mit einem adrenalen Cushing sind hier besonders gefährdet (Niemann, 2015). Präoperativ sollten deshalb Hypertension, Hyerglykämie, Hypokaliämie und Alkalose adäquat therapiert werden (Gumbs und Gagner 2006; Fassnacht et al., 2016).

Patienten mit einem adrenalen Cushing sind aufgrund einer erhöhten Infektanfälligkeit besonders gefährdet (Niemann, 2015; Zeiger und Thompson, 2009). Deshalb sollte 30 Min. präoperativ bei diesen Patienten eine single-shot-Antibiose (z.B. Cefuroxim i.v.) gegeben werden.

Ketokonazol, aus der Gruppe der Imidazole, ist ein Antimykotikum, das in einer Dosierung von 400-1200 mg/Tag die Kortisonsynthese hemmt. Mögliche Nebenwirkung ist vor allem eine Lebertoxizität. Studien, die den präoperativen Einsatz dieser Substanz bei operablen Patienten mit einem adrenalen Cushing unterstützen, gibt es nicht (Feelders et al., 2010).

Sobald ein benigner oder maligner kortisolproduzierender Nebennierentumor entfernt wurde, muss konsequent mit Glucocorticoiden substituiert werden, bis die hypothalamische-hypophysäre Nebennieren-Achse sich erholt hat. Dies muss sowohl nach einseitiger als auch nach bilateraler (sub-)totaler Adrenalektomie erfolgen. Neuere Untersuchungen zeigen, dass hohe intravenöse Dosen von 300 mg Hydrokortison am Operationstag und an den nachfolgenden Tagen nicht notwendig sind. Die Patienten sollten intraoperativ 150 mg Hydrokortison/24 h intravenös (ohne Bolus) erhalten. Am ersten postoperativen Tag erfolgt dann die Reduktion der Hydrokortisonosis auf 100 mg iv/24h und

nachfolgend die schnelle Reduktion und ein Wechsel auf eine orale Substitution nach der Klinik des Patienten (Hahner und Allolio, 2005). Aktuelle prospektive Untersuchungen an 31 Patienten von Ortiz et al. weisen darauf hin, dass man intraoperativ und die ersten 12 Stunden nach Operation auf eine intravenöse Hydrokortisongabe bei operierten Cushing-Patienten komplett verzichten kann. Am ersten postoperativen Tag können durch die Anwendung eines ACTH-Stimulationstests (Synacthen-Test (Tetracosactid)), die Patienten identifiziert werden, die eine Hydrokortisonmedikation benötigen. Die Substitution der Patienten erfolgt oral mit Hydrokortison (20 mg p.o. morgens, 10 mg p.o. abends). Vor allem Patienten, die aufgrund eines subklinischen Cushing-Syndroms operiert wurden, waren postoperativ nicht substituierungspflichtig (Ortiz et al., 2016). Auch Alesina et al. (2010) wiesen darauf hin, dass Patienten (n=170) mit einem Cushing-Syndrom postoperativ mit deutlich geringeren Hydrokortisondosen auskommen. Auch von dieser Arbeitsgruppe wird auf die intraoperative Gabe verzichtet. Postoperativ erhalten nur Patienten mit einem manifesten Cushing-Syndrom orales Kortison (1. postop Tag oral 50 mg-25 mg-0 mg reduziert bis zum 4. postop Tag auf minimal 20 mg-5 mg). Die Patienten mit einem subklinischen Cushing wurden zunächst beobachtet und erhielten bei einer entsprechenden Klinik eine orale Medikation mit Hydrokortison. Ein ACTH-Stimulationstest wurde bei diesen Patienten nicht eingesetzt. 5/39 Patienten mit einem subklinischen Cushing mussten aufgrund einer Nebenniereninsuffizienz der kontralateralen Nebenniere wiederaufgenommen werden.

Patienten mit einer bilateralen Adrenalectomie müssen postoperativ lebenslang mit Hydrokortison substituiert werden. Die Erhaltungsdosis beträgt 15-25 mg Hydrokortison p.o. Auf eine Substitution mit Mineralkortikoiden kann bei hohen Hydrokortisongaben in den ersten postoperativen Tagen zunächst verzichtet werden. Ab einer Tagesdosis von 50 mg Hydrokortison sollte Fludrocortison zusätzlich gegeben werden (0.05- 0.2 mg/d). Jeder Patient sollte nach bilateraler Adrenalectomie einen Notfallausweis erhalten. Dieser muss entsprechende Anweisungen für eine stressadaptierte Dosiserhöhung (z.B. bei Infekten, Operationen) enthalten (Flohr und Seufert, 2007).

3. 4 Phäochromocytom und Paragangliom (PGL)

Empfehlungen (E63):

Bei Patienten mit symptomatischem Phäochromocytom und Paragangliom sollte präoperativ eine nicht-selektive oder selektive α -1 Rezeptorenblockade erfolgen. Bei asymptomatischen Patienten ohne arterielle Hypertonie (v.a. VHL und Paragangliom) kann der Verzicht auf die Blockade erwogen werden. (Konsens+++)

Beim Phäochromocytom soll intraoperativ ein invasives Monitoring mit arterieller Blutdruckmessung und ZVK erfolgen. Notfallmedikamente zur Behandlung einer hypertonen Krise

(z.B. Nitroprussid) bzw. einer Hypotonie (z.B. Arterenol) nach Entfernung des Tumors sollen in Reichweite sein. (Konsens+++)

Bei vollständiger Resektion eines lokalisierten benignen Phäochromocytoms sollte die perioperativ begonnene α -adrenerge Blockade sofort abgesetzt werden. (Konsens+++)

Empfehlungen zu Dauer, Art und Umfang der postoperativen biochemischen und bildgebenden Untersuchungen sollten in einem interdisziplinären Team als personalisierte Nachsorge für jeden Patienten individuell geplant werden. (Konsens+++)

Die Klärung der Heredität mittels einer Genanalyse sollte mit jedem Patienten mit einem Phäochromocytom oder einem Paragangliom besprochen werden. Dabei können an der klinischen Präsentation orientierte Entscheidungsalgorithmen genutzt werden. (Konsens+++)

Alle Patienten mit einem Paragangliom sollten auf SDH-Mutationen und bei metastatischer Erkrankung speziell auf eine SDHB-Mutation untersucht werden. (Konsens+++)

Die postoperative Nachsorge des Patienten mit laborchemischer Kontrolle sollte sichergestellt bzw. an die Endokrinologie delegiert werden. (Konsens+++)

Erläuterung:

Phäochromocytome und PGL sollten präoperativ medikamentös behandelt werden. Dies kann entweder mit einer nichtselektiven- oder mit einer selektiven α -1 Rezeptorenblockade erfolgen. Darüber hinaus können auch Calciumantagonisten verwendet werden (Zeiger und Thompson, 2009; Chen et al., 2010; Lenders et al., 2014). Prospektiv randomisierte Studien gibt es nicht. Das am häufigsten eingesetzte Medikament ist Phenoxybenzamin (Dibenzylan®). Durch Phenoxybenzamin erfolgt eine nicht kompetitive, irreversible α -1 und α -2 Blockade. Häufige Nebenwirkung ist eine Reflextachykardie (α -2 Rezeptorenblockade), die zusätzlich mit β -Rezeptorenblockern behandelt werden muss. Darüber hinaus wird oft eine orthostatische Hypotension, die die Gabe von Kochsalzinfusionen notwendig macht, beschrieben. Weitere Nebenwirkungen sind Benommenheit und Sedation (Überwindung der Bluthirnschranke) und häufig Nasenschleimhautschwellungen. Die Dosierung sollte einschleichend erfolgen, beginnend mit 4x10 mg/p.o., maximale Dosierungen werden unterschiedlich angegeben (1 mg/kg/d (Lenders et al., 2014) oder 160-320 mg/d (Hartel et al., 2000)). Durch eine lange Halbwertszeit (24 h) und die irreversible Blockade der alpha-Rezeptoren kann es nach Entfernung des Phäochromocytoms/PGL zu länger anhaltenden Hypotonie und ggf.

sogar Katecholaminpflicht kommen. Aufgrund dieser Nebenwirkungen von Phenoxybenzamin wurde weltweit in den letzten Jahren bei Patienten mit Phäo und PGL zunehmend selektive, kompetitive alpha 1 Rezeptorenblocker eingesetzt. Verwendet werden Doxazosin (p.o.), Prazosin (p.o.) und Urapidil (i.v.), die sich durch eine fehlende Reflextachykardie (keine alpha 2 Blockade), fehlende zentrale Nebenwirkungen (kaum Durchtritt über die Blut-Hirnschranke) und teilweise deutlich kürzere HWZ (Prazosin 2-3h, Urapidil 2-5h) auszeichnen. In retrospektiven, nicht randomisierten Studien wurde die präoperative Behandlung von Patienten mit Phenoxybenzamin oder Doxazosin verglichen. Zusammenfassend konnten beide medikamentöse Regime eine adäquate Blutdruckkontrolle erreichen. Phenoxybenzamin führte häufiger zu präoperativen Nasenschleimhautschwellungen, orthostatischer Hypotonie und vermehrt zu postoperativer Hypotonie (Van der Zee et al., 2014). In einer prospektiv, nicht randomisierten Studie wurde die orale Gabe von Prazosin (2.3-20.3 mg) mit Phenoxybenzamin verglichen. In der PrazosinGruppe wurde signifikant mehr zusätzlichen Medikamente zur Blutdruckeinstellung benötigt (Calciumkanalblocker, ACE Inhibitor u.ä.) benötigt. Darüber hinaus war die Zeit, die zur adäquaten Blutdruckeinstellung notwendig war, länger (maximal 77 Tage vs. 27 Tage). Intraoperativ wurde in der PrazosinGruppe signifikant mehr Episoden von systolischen Blutdruckwerten >180/110 mmHg und Blutdruckspitzen >220 mmHg gemessen (Agarwal et al, 2014). Urapidil ist ein selektiver, kompetitiver α -1 Blocker mit kurzer Halbwertszeit. Urapidil wird kontinuierlich drei Tage präoperativ intravenös in steigender Dosierung eingesetzt (5-15 mg/h i.v.). Urapidil wird intraoperativ bis zur Entfernung des Tumors beibehalten. Eine höhere Dosierung wie 15 mg/h i.v. führte zu einer nicht signifikanten Verbesserung der intraoperativen systolischen Blutdruckwerte (Grosse et al., 2009; Habbe et al., 2013). Es gibt keine randomisierte, kontrollierte Studie, welcher systolische und diastolische Blutdruckwert nach blockierender medikamentöser Therapie vor Operation erreicht werden sollte. Es werden Werte unter 140/90 mmHg bzw. von 130/80 mmHg (sitzend) und >90 mmHg (systolisch, stehend) vorgeschlagen. Darüber hinaus werden eine Herzfrequenz von 60-70/min. (sitzend) und 70-80/min. stehend gefordert (Manelli et al., 2012; Lenders et al., 2014;). Auch bei einer effektiven medikamentösen Blockierung kann es intraoperativ zum Blutdruckanstieg >200 mmHg kommen. In einer multivariaten Analyse waren die Tumorgröße, offene Nebennierenentfernung und selektive alpha-Blockade (Doxazosin, Prazosin, Terazosin) mit mehr intraoperativen Blutdruckanstiegen korreliert (Kiernan et al., 2014). Aus aktuellen Daten ist ersichtlich, dass bis zu 10% der Patienten ein asymptomatisches Phäochromocytom/PGL ohne augenscheinliche Klinik haben (Kopetschke et al., 2009). Patienten mit einem Phäochromocytom ohne dauerhafte oder paroxysmale Hypertension zeigten im Urin eine signifikant verminderte Metanephrinkonzentration, verglichen mit Patienten, die mit einem Bluthochdruck auffielen. Bei asymptomatischen Patienten ohne arterielle Hypertonie und kardiale Vorerkrankungen kann der Verzicht auf eine präoperative medikamentöse Blockierung

erwogen werden (Shao et al., 2011; Groeben et al., 2017). In einer prospektiven Beobachtungsstudie an 276 Patienten mit Phäochromocytom (110 Patienten mit α -Blockade, 166 Patienten ohne α -Blockade) zeigte sich kein Unterschied bezgl. des maximalen systolischen arteriellen Blutdrucks (178 mmHg vs. 185 mmHg) zwischen beiden Gruppen und es traten keine signifikanten intraoperativen Komplikationen auf (Groeben et al., 2017). In einer anderen Untersuchung wurde zudem festgestellt, dass sich normotensive Phäochromocytome (geblockt und nicht geblockt) intraoperativ nicht signifikant unterschiedlich bezüglich Blutdruckentgleisungen verhielten wie hypertensive Phäochromocytome (Lafont et al., 2015).

Die enge Kooperation zwischen Chirurg und Anästhesist bei Patienten mit Nebenniereneingriffen ist im intraoperativen Rahmen besonders wichtig. Hier kann es je nach Grunderkrankung (Phäochromocytom oder unilaterale Tumore mit Hormonsuppression der Gegenseite) zu erheblichen Schwankungen in der Hämodynamik kommen. Das Flüssigkeitsmanagement und medikamentöse Interventionen erfordern eine genaue Kenntnis des Falles beim Narkosearzt und eine gute Kommunikation des Chirurgen während der Operation insbesondere bei den wesentlichen Wegepunkten des Eingriffes (Tumormanipulation, Venenligatur, Tumorentfernung). Das hämodynamische Monitoring muss hier engmaschig erfolgen und schließt invasive Techniken ein (Naranjo et al., 2017).

Die postoperative Therapie bei Patienten mit einem Phäochromocytom oder einem PGL wird von der Dignität und der Vollständigkeit der Resektion und der Frage beeinflusst, ob es sich um eine hereditäre Erkrankung handelt bzw. handeln könnte. Bei inkompletter Resektion oder metastatischer Erkrankung soll eine perioperativ begonnene α -adrenerge Blockade zunächst fortgesetzt werden. Bei vollständiger Resektion eines lokalisierten benignen Phäochromocytoms soll eine perioperativ begonnene α -adrenerge Blockade beendet werden und die antihypertensiven Medikamente reduziert oder unter klinischem Blutdruckmonitoring ebenfalls abgesetzt werden (Lenders et al., 2014) mit der bekannten Ausnahme einer bereits längeren Behandlung mit β -Blockern, welche insbesondere bei älteren Patienten mit einer KHK nicht abrupt abgesetzt werden soll. Die postoperative Nachsorge bei Patienten mit PGL wird von den gleichen Überlegungen zur Dignität, der Vollständigkeit der Resektion oder Anwesenheit von Metastasen und der Heredität geleitet. Die Dignität der PGL ergibt sich ausschließlich durch den Nachweis von Metastasen in den Lymphknoten oder in anderen nicht-chromaffinen Geweben (Lenders et al. 2014; Favier et al., 2015). Die Vollständigkeit der Resektion kann wenige Wochen nach einer Operation durch die Bestimmung der Metanephrine (MN) und des Methoxytyramins (3MT) festgestellt werden (Eisenhofer et al., 2012). Wenn präoperativ weder MN noch 3MT erhöht waren (z.B. bei Paragangliomen in der Kopf-Hals-Region), kann Chromogranin A als funktioneller Marker untersucht werden (Zuber et al., 2014).

Die neuen und noch weiter wachsenden Erkenntnisse über die Genotyp-Phänotyp-Korrelation der hereditären Formen des PGL, erfordern eine personalisierte Planung der genetischen Diagnostik und der individuellen Nachsorge. Vor dem Hintergrund der damit einhergehenden Komplexität sollten diese Patienten in multidisziplinären Behandlungsteams an spezialisierten Zentren behandelt werden.

Die Klärung der Heredität sollte bei jedem Patienten mit PGL mittels einer Genanalyse erwogen werden. Bei Patienten mit einem typischen unilateralen Phäochromozytom, ohne Familienanamnese oder Hinweise für ein Syndrom oder Metastasen werden 12% Mutationsträger detektiert. Hier hat eine Genanalyse begrenzten klinischen Nutzen (Buffet et al., 2012). Patienten mit den Merkmalen einer hereditären Erkrankung (Familienanamnese, bekannte Mutationsträger bei Blutsverwandten [Ong et al., 2007; Giminez-Roqueplo et al., 2013]; Hinweisen für ein Syndrom; multifokaler, bilateraler oder metastatischer Erkrankung (Benn et al., 2006; Manelli et al., 2009) werden in mehr als ein Drittel Keimbahnmutationen in einem der Suszeptabilitätsgene nachgewiesen. Die in den letzten Jahren publizierten Erkenntnisse zur Genotyp-Phänotyp-Korrelation einiger dieser Mutationen, sollten für die Information und Beratung der Betroffenen und die Planung ihrer individualisierten Nachsorge genutzt werden. So sollte vor allem SDHB-, FH- und MDH2-Mutationsträgern wg. des mindestens 40%-igen Risikos einer malignen resp. metastasierenden Erkrankung zu einer intensivierten Nachsorge geraten werden (Chrisoulidou et al., 2007; Amar et al., 2007; Amar et al., 2012; Favier et al., 2015). Im Gegensatz dazu haben NF1-Mutationsträger eine niedrige PPGL-Penetranz und benötigen kein Screening bis zum Auftreten von Symptomen.

Für die Nachsorge kann das differentielle Profil der Katecholamine und der Metabolite genutzt werden: die in der Nebenniere lokalisierten PGL der RET- und NF1-Mutationsträger haben nahezu immer eine explizite Sekretion von Normetanephrin und Metanephrin (Eisenhofer et al., 2011; Eisenhofer et al., 2012). PGL mit Mutation in den VHL- und SDHB-Genen haben keine nennenswerte Produktion von Metanephrinen, aber bei Tumoren von Patienten mit SDH-Mutationen finden sich häufiger erhöhte Methoxytyraminspiegel (3MT) im Plasma (Eisenhofer et al., 2012). Bei den Patienten mit metastasierten PGL finden sich ebenfalls erhöhte 3MT (Neumann et al., 2004). Bezüglich der Bildgebung sollte bei Patienten mit Mutationen des SDHB-Gens in besondere Weise auf extraadrenale Lokalisation, einschließlich der Schädelbasis und dem Halsbereich und auf die Möglichkeit gleichzeitiger multipler Tumorlokalisationen geachtet werden. VHL-assoziierte Tumore finden sich hingegen nahezu ausschließlich in der Nebenniere (Neumann et al., 2004; Sriangalingam et al. 2009; Rufini et al., 2013). Bei Syndrom-assoziierten PGL (z.B. MEN) sind bilaterale Manifestationen zu berücksichtigen. Die FDG PET-CT ist die überlegene Methode zum Screening und zum Nachweis der metastasierten bzw. der residualen Erkrankung bei inkompletter Resektion (Eisenhofer et al., 2014). Sofern nicht präoperativ bereits durchgeführt, sollte sie drei Monate nach

der Resektion als Basisuntersuchung bei Patienten mit einem hohen Risiko erwogen werden: Patienten mit einem Paragangliom, bei Phäochromocytomen mit erhöhtem 3MT im Plasma oder Urin; bei nachgewiesener Keimbahnmutation im SDHB-, FH- und MDH2-Gen (Eisenhofer et al., 2012; Lenders et al., 2014; Favier et al., 2015; Cascon et al., 2015). Zur Dauer und Konzeption der Nachsorge gibt es keine prospektiven Untersuchungen. Gut validierte prognostische Indices für das Auftreten von Metastasen oder Rezidiven gibt es nicht (Lenders et al., 2014). Empfehlungen zu Dauer, Art und Umfang der biochemischen und bildgebenden Untersuchungen sind deshalb derzeit nicht evidenzbasiert. Aus diesem Grund sollte eine nach den oben genannten Grundzügen individualisierte Nachsorge stets interdisziplinär geplant werden. Da selbst bei als benigne eingestuften Phäochromocytomen bei jedem 6. Betroffenen biochemische Zeichen des Rezidivs in Langzeituntersuchungen festgestellt wurden, sollte die Nachsorge zumindest für 10 Jahre geplant werden (Plouin et al., 1997). In den Risikogruppen (z.B. Patienten mit hereditären Tumoren, jüngere Patienten, Patienten mit großen Tumoren, mit multiplen oder extraadrenalen-Tumoren) sollte der größeren Gefahr der Rezidiventwicklung und der Aufdeckung einer malignen Erkrankung Rechnung getragen werden (Eisenhofer et al., 2001; Amar et al., 2007; Willemsen et al. 2007; Amar et al., 2012;). Hier kann eine lebenslange jährliche Nachsorge mit einer Bestimmung der MN und 3-MT sinnvoll sein (Lenders et al., 2014; Favier et al., 2015). Sofern der Tumor biochemisch inaktiv war, kann Chromogranin A untersucht und eine regelmässige Bildgebung erwogen werden. Es gibt derzeit keine Studien, die eine Evidenzbasierung für die Bevorzugung einer Methode oder bestimmter Untersuchungsintervalle erlaubte. Aus strahlenhygienischen Erwägungen heraus wäre die MRT zu bevorzugen.

3.4 Adrenokortikales Karzinom (ACC)

Empfehlungen (E64):

Bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung, residualer Tumorlast oder einem Verdacht auf ein Rezidiv, sollten Diagnostik und Therapie sich an publizierten Leitlinien (z.B. Berruti et al., 2012) orientieren und in dieser Entität erfahrene onkologische/endokrinologische Therapeuten mit einbeziehen. Ein Basis-CT des Thorax und CT/MRT des Abdomen werden vor und alle 12 Wochen nach der chirurgischen Initialtherapie für zunächst 2 Jahre empfohlen. (Konsens+++)

Das Steroidprofil sollte bei jedem Patienten mit dem Verdacht auf ein ACC vor der Operation bekannt sein und in den ersten 2 Jahren alle 12 Wochen nach der Initialtherapie bestimmt werden. (Konsens+++)

Erläuterungen:

Wegen der oft raschen klinischen Progression beim ACC sollten kurze Nachsorgeintervalle von z.B. 12 Wochen geplant werden. Die Nachsorge fußt auf einer CT des Thorax und CT/MRT des Abdomens. Sie wird ergänzt durch die Verlaufskontrolle der vor der Operation bestimmten Steroide im Plasma bzw. im Urin.

Neben den im Plasma bestimmten Metanephrinen (MN) sollte Methoxytyramin (3MT) im Plasma und Urin bestimmt werden (Eisenhofer et al., 2012). Im Urin sollten ferner die Vorläuferstufen der Steroidogenese bestimmt werden (Arlt et al., 2011). Dieses sog. „Steroidprofil“ sollte bei jedem Patienten mit dem Verdacht auf ein ACC vor der Operation bekannt sein (Fassnacht et al., 2013). Das individuelle Steroidprofil leitet die Nachsorge, denn die hormonelle Aktivität des ACC und seine z.B. im Urin nachweisbaren Steroidvorläuferstufen sind bezüglich der Detektion des Rezidivs von größter Bedeutung. Nach 2 Jahren können die Intervalle der Nachsorge auf 6 und 12 Monate verlängert werden. Die internationalen Leitlinien empfehlen eine Nachsorgedauer nicht unter 10 Jahren (Beruti et al., 20012; Gaujoux et al., 2017). Bei allen Patienten mit einer fortgeschrittenen Erkrankung, residualer Tumorlast oder dem Verdacht auf ein Rezidiv, sollte sich die weitere Planung und Ausführung der Diagnostik und Therapie an etablierten klinischen Behandlungs- bzw. Studienprotokollen orientieren und in interdisziplinären Behandlungsteams geplant und ausgeführt werden (Berruti et al., 2012).

Literatur:

Adams K, Timmers HJ, Pacak K (2012) Plasma methoxytyramine: a novel biomarker of metastatic pheochromocytoma and paraganglioma in relation to established risk factors of tumour size, location and SDHB mutation status. *Eur J Cancer* 48:1739–1749

Agarwal R, Mishra SK, Bhatia E, Mishra A, Chand G, Agarwal G, Agarwal A, Verma AK (2014) Prospective study to compare peri-operative hemodynamic alterations following preparation for pheochromocytoma surgery by phenoxybenzamine or prazosin. *World J Surg* 38:716-723

Alesina PF, Hommeltenberg S, Meier B, Petersenn S, Lahner H, Schmid KW, Mann K, Walz MK (2010) Posterior retroperitoneoscopic adrenalectomy for clinical and subclinical Cushing`s syndrome. *World J Surg* 34:1391-1397

Amar L, Servais A, Gimenez-Roqueplo AP, Zinzindohoue F, Chatellier G, Plouin PF (2005) Year of diagnosis, features at presentation, and risk of recurrence in patients with pheochromocytoma or secreting paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab* 90:2110-2116

Amar L, Baudin E, Burnichon N, Peyrard S, Silvera S, Bertherat J, Bertagna X, Schlumberger M, Jeunemaitre X, Gimenez-Roqueplo AP, Plouin PF (2007) Succinate dehydrogenase B gene mutations predict survival in patients with malignant pheochromocytomas or paragangliomas. *J Clin Endocrinol Metab* 92:3822-3828

Amar L, Fassnacht M, Gimenez-Roqueplo AP, Januszewicz A, Prejbisz A, Timmers H, Plouin PF (2012) Long-term postoperative follow-up in patients with apparently benign pheochromocytoma and paraganglioma. *Horm Metab Res* 44:385-389

Arlt W, Biehl M, Taylor AE, Hahner S, Libé R, Hughes BA, Schneider P, Smith DJ, Stiekema H, Krone N, Porfiri E, Opocher G, Bertherat J, Mantero F, Allolio B, Terzolo M, Nightingale P, Shackleton CH, Bertagna X, Fassnacht M, Stewart PM (2011) Urine steroid metabolomics as a biomarker tool for detecting malignancy in adrenal tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 96:3775–3784

Benn DE, Gimenez-Roqueplo AP, Reilly JR, Bertherat J, Burgess J, Byth K, Croxson M, Dahia PL, Elston M, Gimm O, Henley D, Herman P, Murday V, Niccoli-Sire P, Pasieka JL, Rohmer V, Tucker K, Jeunemaitre X, Marsh DJ, Plouin PF, Robinson BG (2006) Clinical presentation and penetrance of pheochromocytoma/paraganglioma syndromes. *J Clin Endocrinol Metab* 91:827–836

Berruti A, Baudin E, Gelderblom H, Haak HR, Porpiglia F, Fassnacht M, Pentheroudakis G, ESMO Guidelines Working Group (2012) Adrenal cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 23:131–138

Buffet A, Venisse A, Nau V, Roncellin I, Boccio V, Le Pottier N, BouSSION M, Travers C, Simian C, Burnichon N, Abermil N, Favier J, Jeunemaitre X, Gimenez-Roqueplo AP (2012) A decade 2001–2010 of genetic testing for pheochromocytoma and paraganglioma. *Horm Metab Res* 44:359–366

Cascón A, Comino-Méndez I, Currás-Freixes M, de Cubas AA, Contreras L, Richter S, Peitzsch M, Mancikova V, Inglada-Pérez L, Pérez-Barrios A, Calatayud M, Azriel S, Villar-Vicente R, Aller J, Setién F, Moran S, Garcia JF, Río-Machín A, Letón R, Gómez-Graña Á, Apellániz-Ruiz M, Roncador G, Esteller M, Rodríguez-Antona C, Satrústegui J, Eisenhofer G, Urioste M, Robledo M (2015) Whole-exome sequencing identifies MDH2 as a new familial paraganglioma gene. *J Natl Cancer Inst* 107:5

Celen O, O'Brien MJ, Melby JC, Beazley RM (1996) Factors influencing outcome of surgery for primary aldosteronism. *Arch Surg* 131:646–650

Chrisoulidou A, Kaltsas G, Ilias I, Grossman AB (2007) The diagnosis and management of malignant pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocr Relat Cancer* 14:569–585

Eisenhofer G, Huynh TT, Hiroi M, Pacak K (2001) Understanding catecholamine metabolism as a guide to the biochemical diagnosis of pheochromocytoma. *Rev Endocr Metab Disord* 2:297–311

Eisenhofer G, Lenders JW, Timmers H, Mannelli M, Grebe SK, Hofbauer LC, Bornstein SR, Tiebel O, Adams K, Bratslavsky G, Linehan WM, Pacak K (2011) Measurements of plasma methoxytyramine, normetanephrine, and metanephrine as discriminators of different hereditary forms of pheochromocytoma. *Clin Chem* 57:411–420

Eisenhofer G, Lenders JW, Siegert G, Bornstein SR, Friberg P, Milosevic D, Mannelli M, Linehan WM, Adams K, Timmers HJ, Pacak K (2012) Plasma methoxytyramine: a novel biomarker of metastatic pheochromocytoma and paraganglioma in relation to established risk factors of tumour size, location and SDHB mutation status. *Eur J Cancer* 48:1739–1749

Eisenhofer G, Peitzsch M (2014) Laboratory evaluation of pheochromocytoma and paraganglioma. *Clin Chem* 60:1486-1499

Fassnacht M, Kroiss M, Allolio B (2013) Update in adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 98:4551–4564

Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, Dralle H, Newell-Price J, Sahdev A, Tabarin A, Terzolo M, Tsagarakis S, Dekkers OM (2016) Management of adrenal incidentalomas: European society of endocrinology clinical practice guideline in collaboration with the European network for the study of adrenal tumors 175: G1-G34.

Favier J, Amar L, Gimenez-Roqueplo AP (2015) Pheochromocytoma and paraganglioma: from genetic to clinics. *Nat Rev Endocrinol* 11:101-111

Feelders RA, Hofland LJ, de Herder WW (2010) Medical treatment of Cushing's syndrome: Adrenal-blocking drugs and ketoconazole. *Neuroendocrinology* 92 (suppl): 111-115

Ferriss JB, Brown JJ, Fraser R, Haywood E, Davies DL, Kay AW, Lever AF, Robertson JI, Owen K, Peart WS (1975) Results of adrenal surgery in patients with hypertension, aldosterone excess, and low plasma renin concentration. *Br Med J* 1:135-138

Fischer E, Hanslik G, Pallauf A, Degenhart C, Linsenmaier U, Beuschlein F, Bidlingmaier M, Mussack T, Ladurner R, Hallfeldt K, Quinkler M, Reincke M (2012) Prolonged zona glomerulosa insufficiency causing hyperkalemia in primary aldosteronism after adrenalectomy. *J Clin Endocrinol and Metab* 97:3965–3973

Flohr F, Seufert J (2007) Hypophysen- und Nebennierenoperationen. *Der Internist* 48:578-585
Chen H, Sippel RS, O'Dorisio MS, Vinik AI, Lloyd RV, Pacak K; North American Neuroendocrine Tumor Society (NANETS) (2010) The NANETS consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: pheochromocytoma, paraganglioma medullary thyroid cancer. *Pancreas* 39:775-783

Funder JF, Carey RM, Mantero F, Murad MH, Reincke M, Shibata H, Stowasser M, Young WF (2008) Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 93:3266-3281

Funder JW, Carey RM, Matero F, Murad MH, Reincke M, Shibata H, Stowasser M, Young WF (2016) Guidelines on primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 101:1889-1916

Gaujoux S, Mihai R, on behalf of the joint working group of ESES and ENSAT (2017) Recommendations for the surgical management of adrenocortical carcinoma. *Br J Surg* 104: 358-376

Gimenez-Roqueplo AP, Caumont-Prim A, Houzard C, Hignette C, Hernigou A, Halimi P, Niccoli P, Leboulleux S, Amar L, Borson-Chazot F, Cardot-Bauters C, Delemer B, Chabolle F, Coupier I, Libé R, Peitzsch M, Peyrard S, Tenenbaum F, Plouin PF, Chatellier G, Rohmer V (2013) Imaging work-up for screening of paraganglioma and pheochromocytoma in SDHx mutation carriers: a multicenter prospective study from the PGL.EVA Investigators. *J Clin Endocrinol Metab* 98:162–167

Groeben H, Nottebaum BJ, Alesina PF, Traut A, Neumann HP, Walz MK (2017) Perioperative alpha-receptor blockade in pheochromocytoma surgery: an observational case series. *Br J Anaesth* 118: 182-189

Grosse P, Tauzin-Fin P, Sesay MB, Sautereau A, Ballanger P (2009) Preparation for surgery of pheochromocytoma by blockade of alpha-adrenergic receptors with urapidil: what dose? *J Hum Hypertension* 23: 605-609

- Gumbs AA, Gagner M (2006) Laparoscopic adrenalectomy. *Best Pract Research Clin Endocrinol Metabol* 20: 483-499
- Habbe N, Ruger F, Bojunga J, Bechstein WO, Holzer K (2013) Urapidil in the preoperative treatment of pheochromocytomas: A safe and cost-effective method. *World J Surg* 37:1141-1146
- Hahner S, Allolio B (2005) Management of adrenal insufficiency in different clinical settings. *Expert Opin Pharmacother* 6:2407-2417
- Harris DA, Au-Yong I, Basnyat PS, Sadler GP, Wheeler MH (2003) Review of surgical management of aldosterone secreting tumours of the adrenal cortex. *Eur J Surg Oncol* 29:467–474
- Hartel W, Dralle H et al. (2000): Deutsche Gesellschaft fur Chirurgie, Leitlinien zur chirurgischen Therapie von Nebennierenerkrankungen. *Mitteilung der Deutschen Gesellschaft fur Chirurgie*. 4:G92
- Hunt TK, Schambelan M, Biglieri EG (1975) Selection of patients and operative approach in primary aldosteronism. *Ann Surg* 182:353-361
- Isidori AM, Minnetti M, Sbardella E, Graziadio C, Grossman AB (2015) The spectrum of hemostatic abnormalities in glucocorticoid excess and defect. *Eur J Endocrinol* 173:101-113
- Karagiannis A, Tziomalos K, Papageorgiou A, Kakafika AI, Pagourelas ED, Anagnostis P, Athyros VG, Mikhailidis DP (2008) Spironolactone versus eplerenone for the treatment of idiopathic hyperaldosteronism. *Exp Opin Pharm* 9:509–515
- Kiernan CM, Liping DU, Chen X, Broome JT, Shi C, Peters MF, Solorzano CC (2014) Predictors of hemodynamic instability during surgery for pheochromocytoma. *Ann Surg Oncol* 21:3865-3871
- Kopetschke R, Slisko M, Kilisli A, Tuschy U, Wallaschofski H, Fassnacht M, Ventz M, Beuschlein F, Reincke M, Reisch N, Quinkler M (2009) Frequent incidental discovery of pheochromocytoma: data from a German cohort of 201 pheochromocytoma. *Eur J Endocrinol* 161:355-361
- James M (2015) The impact of changes in drug availability for hemodynamic management in pheochromocytoma: pre-taught or tailor-made? *Can J Anaesth* 62:1244-1247
- Lafont M, Fagour C, Haissaguerre M, Darancette G, Wagner T, Corcuff JB, Tabarin A (2015) Perioperative hemodynamic instability in normotensive patients with incidentally discovered pheochromocytomas. *J Clin Endocrinol Metab* 100:417-421
- Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo AP, Grebe SK, Murad MH, Naruse M, Pacak K, Young WF; Endocrine Society (2014) Pheochromocytoma and paraganglioma: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 99:1915-1942
- Lentschener C, Gaujoux S, Tesniere A, Dousset B (2011) Point of controversy: perioperative care of patients undergoing pheochromocytoma removal-time for a reappraisal? *Eur J Endocrinology* 165:365-373
- Lim PO, Young WF, MacDonald TM (2001) A review of the medical treatment of primary aldosteronism. *J Hypertens* 19:353-361
- Manetti L, Bogazzi F, Giovannetti C, Raffaelli V, Genovesi M, Pellegrini G, Ruocco L, Iannelli A, Martino E (2010) Changes in coagulation indexes and occurrence of venous thromboembolism in patients

with Cushing's syndrome: results from a prospective study before and after surgery. *Eur J Endocrin* 163:783-791

Mannelli M, Castellano M, Schiavi F, Filetti S, Giacchè M, Mori L, Pignataro V, Bernini G, Giacchè V, Bacca A, Biondi B, Corona G, Di Trapani G, Grossrubatscher E, Reimondo G, Arnaldi G, Giacchetti G, Veglio F,

Loli P, Colao A, Ambrosio MR, Terzolo M, Letizia C, Ercolino T, Opocher G (2009) Clinically guided genetic screening in a large cohort of Italian patients with pheochromocytomas and/or functional or nonfunctional paragangliomas. *J Clin Endocrinol Metab* 94:1541–1547

Mannelli M, Dralle H, Lenders JW (2012) Perioperative management of pheochromocytoma/paraganglioma: Is there a state of the art? *Horm Metab Res* 44:373-378

Mattsson C, Young WF (2006) Primary aldosteronism: diagnostic and treatment strategies. *Nat Clin Pract Nephrol* 2:198–208

Meyer A, Brabant G, Behrend M (2005) Long-term follow-up after adrenalectomy for primary aldosteronism. *World J Surg* 29:155–159

Montori VM, Young WF (2002) Use of plasma aldosterone concentration-to-plasma renin activity ratio as a screening test for primary aldosteronism: a systematic review of the literature. *Endocrinol Metab Clin North Am* 31:619-632

Naranjo J, Dodd S, Martin YN (2017) Perioperative management of pheochromocytoma. *J cardiothoracic and Vasc Anaest* doi: 10.1053/j.jvca2017.02.023

Niemann LK (2015) Cushing's syndrome: update on signs, symptoms and biochemical screening. *Eur J Endocrin* 173: M33-M38

Neumann HP, Pawlu C, Peczkowska M, Bausch B, McWhinney SR, Muresan M, Buchta M, Franke G, Klisch J, Bley TA, Hoegerle S, Boedeker CC, Opocher G, Schipper J, Januszewicz A, Eng C (2004) Distinct clinical features of para-ganglioma syndromes associated with SDHB and SDHD gene mutations. *J Am Ass Med* 292:943–951

Ong KR, Woodward ER, Killick P, Lim C, Macdonald F, Maher ER (2007) Genotype-phenotype correlations in von Hippel-Lindau disease. *Hum Mutat* 28:143–149

Ortiz DI, Findling JW, Carroll TB, Javorsky BR, Carr AA, Evans DB, Yen TW, Wang TS (2016) Cosyntropin stimulation testing on postoperative day 1 allows for selective glucocorticoid replacement therapy after adrenalectomy for hypercortisolism: results of a novel, multidisciplinary institutional protocol. *Surgery* 159:259-266

Parthasarathy HK, Ménard J, White WB, Young WF, Williams GH, Williams B, Ruilope LM, McInnes GT, Connell JM, MacDonald TM (2011) A double-blind, randomized study comparing the antihypertensive effect of eplerenone and spironolactone in patients with hypertension and evidence of primary aldosteronism. *J Hypertens* 29:980–990

Plouin PF, Chatellier G, Fofol I, Corvol P (1997) Tumour recurrence and hypertension persistence after successful pheochromocytoma operation. *Hypertension* 29:1133-1139

Rossi GP, Sacchetto A, Chiesura-Corona M, De Toni R, Gallina M, Feltrin GP, Pessina AC (2001) Identification of the etiology of primary aldosteronism with adrenal vein sampling in patients with

equivocal computed tomography and magnetic resonance findings: results in 104 consecutive cases. *J Clin Endocrinol Metab* 86:1083-1090

Rossi GP, Cesari M, Cuspidi C, Maiolino G, Cicala MV, Bisogni V, Mantero F, Pessina AC (2013) Long-term control of arterial hypertension and regression of left ventricular hypertrophy with treatment of primary aldosteronism. *Hypertension* 62:62–69

Rufini V, Treglia G, Castaldi P, Perotti G, Giordano A (2013) Comparison of metaiodobenzyl-guanidine scintigraphy with positron emission tomography in the diagnostic work-up of pheochromocytoma and paraganglioma: a systematic review. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 57:122-133

Sawka AM, Young WF, Thompson GB, Grant CS, Farley DR, Leibson C, van Heerden JA (2001) Primary aldosteronism: factors associated with normalization of blood pressure after surgery. *Ann Intern Med* 135:258–261

Shao Y, Chen R, Shen ZJ, Teng Y, Huang P, Rui WB, Xie X, Zhou WL (2011) Preoperative alpha blockade for normotensive pheochromocytoma: is it necessary. *J Hypertens* 29:2429-2432

Sood A, Majumder K, Kachroo N, Sammon JD, Abdollah F, Schmid M, Hsu L, Jeong W, Meyer CP, Hanske J, Kalu R, Menon M, Trinh QD (2016) Adverse event rates, timing of complications, and the impact of specialty on outcomes following adrenal surgery: An analysis of 30-day outcome data from the American college of surgeons national surgical quality improvement program (ACS-NSQIP). *Urology* 90:62-68

Sukor N, Kogovsek C, Gordon RD, Robson D, Stowasser M (2010) Improved quality of life, blood pressure, and biochemical status following laparoscopic adrenalectomy for unilateral primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 95:1360–1364

Tauzin-Fin P, Sesay M, Gosse P, Ballanger P (2004) Effects of perioperative α 1-block on hemodynamic control during laparoscopic surgery for phaeochromocytoma. *Br J Anesth* 92:512-17

Van der Zee, de Boer A (2014) Pheochromocytoma: a review on preoperative treatment with phenoxybenzamine or doxazosin. *The Netherlands Journal of Medicine* 72:190-201

Weinberger MH, Grim CE, Hollifield JW, Kem DC, Ganguly A, Kramer NJ, Yune HY, Wellman H, Donohue JP (1979) Primary aldosteronism: diagnosis, localization, and treatment. *Ann Int Med* 90:386–395

Willemsen JJ, Ross HA, Lenders JW, Sweep FC (2007) Stability of urinary fractionated metanephrines and catecholamines during collection, shipment, and storage of samples. *Clin Chem* 53:268-272

Young WF Jr (2003) Primary aldosteronism—changing concepts in diagnosis and treatment. *Endocrinology* 144:2208–2213

Zeiger MA, Thompson GB (2009) American Association of clinical Endocrinologists and American association of endocrine surgeons medical guidelines for the management of adrenal incidentalomas. *Endocr Pract* 15:1-20

Zuber S, Wesley R, Prodanov T, Eisenhofer G, Pacak K, Kantorovich V (2014) Clinical utility of chromogranin A in SDHx-related paragangliomas. *Eur J Clin Invest* 44:365-371

Erstveröffentlichung:	12/2017
-----------------------	---------

Nächste Überprüfung geplant:	12/2021
------------------------------	---------

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online