

Aus dem Institut für Pathologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktorin: Univ.-Prof. Dr. med. I. Esposito
Funktionsbereich Cytopathologie

**Treffer­sicherheit der Zytodiagnostik
bei endosonographisch gewonnenen Nebennierenpunktaten**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnmedizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Leila B. Kuppuswamy

2017

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. N. Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. S. Biesterfeld

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. U. Germing

1. Einleitung

1.1 Kurze Übersicht über die Anatomie und Physiologie der Nebennieren

Die Nebennieren sind endokrine Drüsen und bestehen aus der Rinde (Cortex) und dem Mark (Medulla). Die Nebennierenrinde weist drei histologische differenzierbare Zonen mit unterschiedlichen Funktionen auf. Die äußere Zona glomerulosa produziert Mineralkortikoide, vor allem Aldosteron für die Regulierung von Wasser- und Salzhaushalt. Die mittlere Zona fasciculata und die innere Zona reticularis produzieren Glucocorticoide für den Glucose-, Protein- und Fettstoffwechsel und das männliche Geschlechtshormon Aldosteron. Das Nebennierenmark sezerniert die Katecholamine Adrenalin und Nordadrenalin für die Aktivierung des sympathischen Nervensystems.

Die Nebennieren liegen kappenartig ventral und kranial den Nieren auf. Die rechte Nebenniere liegt hinter der Vena cava inferior und zwischen dem rechten Zwerchfellschenkel und dem rechten Leberlappen (Lee et al. 1991, Öztürk et al. 2009). Die linke Nebenniere liegt mehr caudal, nämlich lateral der Aorta und dem linken Zwerchfellschenkel und oberhalb der linken Vena renalis (Boland et al. 1998, Mitchell et al. 1992, Outwater et al. 1995, Öztürk et al. 2009).

Die Ausdehnung der Nebenniere in craniocaudaler Richtung beträgt ca. 2 - 4 cm (Öztürk et al. 2009). Die Nebenniere hat einen medialen und einen lateralen Schenkel und hat häufig die Form eines umgedrehten Y, V oder L; ihre maximale Breite auf einem axialen Bild beträgt auf der linken Seite 0,8 cm sowie auf der rechten Seite 0,6 cm (Öztürk et al. 2009).

1.2 Neoplastische Nebennierenraumforderungen

Neoplastische Raumforderungen der Nebennieren werden nach der heute gültigen WHO-Klassifizierung (De Lellis et al. 2004) eingeteilt, die sehr viele gut definierte Entitäten aufweist. Nach praktisch-klinischen Gesichtspunkten ist jedoch vor allem eine Einteilung nach der Häufigkeit zweckmäßig, wobei Adenome der Nebennieren und Nebennierenmetastasen am häufigsten auftreten. Die anderen primären Tumoren wie das Phäochromozytom oder das Nebennierenrinden-

karzinom spielen zahlenmäßig keine große Rolle. Dies gilt auch für andere formal mögliche gutartige primäre Neoplasien des Organs (Myelolipom, Onkozytom, Lymphangiom, Hämangiom, Schwannom, Ganglioneurom, Adenomatoidtumor etc.) sowie auch für die sehr seltenen primären Nebennierenlymphome. Schließlich muss noch erwähnt werden, dass die Nebenniere von Malignomen auch *per continuitatem* im Rahmen eines lokal fortgeschrittenen Tumorwachstums erreicht werden kann, insbesondere bei einem Nierenzellkarzinom im Stadium pT4.

Ein besonderes, aber seltenes Phänomen sind die Kollisionstumoren; hier treten zwei Tumoren (z.B. ein Nebennierenrindenadenom und eine Metastase eines Bronchialkarzinoms) zeitgleich als benachbarte oder ineinander gewachsene Läsionen auf (vgl. Katabathina et al. 2013), was zu interpretatorischen Schwierigkeiten sowohl in der Bildgebung, als auch in der Pathologie führen kann.

Nebennierenraumforderungen werden oft im Rahmen von Ultraschall- oder CT-Untersuchungen anderer Indikationen per Zufall entdeckt. Diese zufällig entdeckten, klinisch unauffälligen Raumforderungen werden als „Inzidentalom“ bezeichnet. Obwohl es sich meistens um gutartige Adenome handelt, muss eine entsprechende Abklärung erfolgen, um Malignität auszuschließen bzw. die richtige Therapie zu bestimmen. Nur ca. 2% dieser zufällig entdeckten Nebennierenraumforderungen, sind bösartig, sofern sie weniger als 4 cm groß sind. Das Risiko der Malignität steigt aber bis zu 25% bei Raumforderungen größer als 6 cm (Mantero et al. 2000).

Im Folgenden sollen die wesentlichen neoplastischen Entitäten charakterisiert werden.

Nebennierenrindenadenom und knotige Nebennierenrindenhyperplasie

Adenome und hyperplastische Knoten sind die am häufigsten vorkommenden Nebennierenraumforderungen, ausgehend vom Nebennierenkortex. Echte Adenome sind einseitig und solitär, während hyperplastische adenomatöse Knoten bilateral und multinodulär sein können (Domanski 2014). Eine echte

Unterscheidung beider Entitäten im Falle nur einer Knotenbildung ist im Grunde weder bildgebend, noch histologisch möglich; es gibt eine virtuelle Grenzziehung von 1 cm, größere Knoten werden dann als Adenome aufgefasst.

Adenome der Nebennierenrinde kommen sehr häufig vor. Sie treten bei ca. 5% aller Erwachsenen auf (Domanski 2014). In Obduktionsserien wurde eine Inzidenz von 1,4%-8,7% berichtet (Dunnick und Korobkin 2002, Hedeland et al. 1986, Öztürk et al. 2009). Bei bis zu 5% aller durchgeführten CTs, auch aus anderen Fragestellungen, werden Nebennierenraumforderungen gefunden (Öztürk et al. 2009), von denen wiederum ca. 50% Nebennierenraumadenome sind (Domanski 2014).

Die Zytomorphologie des normalen Cortex, der hyperplastischen Knoten und der Adenome ist nicht zu unterscheiden, daher kann die Diagnose gutartigen Nebennierenrindengewebes von Knötchen oder Adenomen an Feinnadelpunktaten der Nebenniere nur in Verbindung mit klinischen und radiologischen Ergebnissen bestimmt werden (Domanski 2014).

Nebennierenrindenkarzinom

Das Nebennierenrindenkarzinom ist ein sehr seltener, hochmaligner Tumor des Nebennierenkortex mit einer Inzidenz von einem Fall pro Million Einwohner pro Jahr (De Lellis et al. 2004), so dass in Deutschland pro Jahr weniger als 100 Fälle auftreten. Es hat eine bimodale Altersverteilung: Kinder unter sechs Jahren sowie Personen im Alter zwischen 30 und 50 Jahren (Domanski 2014). Frauen sind häufiger betroffen (65%-90%) als Männer (Sternfeld et al. 2013).

Im Gegensatz zu den Adenomen ist das Nebennierenrindenkarzinom in der Regel groß (> 5-6 cm), einseitig und hormonell aktiv (bis 80%) (Domanski 2014). In ca. 30% der Fälle kommt eine Kalzifikation vor (Lerttumnongtum et al. 2004, Öztürk et al. 2009). Die endokrine Aktivität der meisten Nebennierenrindenkarzinome führt in 30-40% der zu einem Cushing-Syndrom und zu einer Virilisierung in 20-30% (Sternfeld et al. 2013).

Bei Fehlen einer Hormonaktivität macht sich das Nebennierenrindenkarzinom bemerkbar durch typische raumfordemde Wirkungen wie Druckgefühl, Tastbarkeit, Schmerzen oder das Auftreten von Metastasen (Sternfeld et al. 2013). Es

metastasiert häufig in die Leber (44-93%), Lunge (46-79%), Lymphknoten (18-73%), das Peritoneum (18-70%) und die Knochen (7-24%), seltener, nämlich nur in ca. 10% der Fälle, in die Niere oder in die kontralaterale Nebenniere (Sternfeld et al. 2013).

Da Nebennierenrindenkarzinome oft erst spät im klinischen Verlauf diagnostiziert werden, ist die Prognose schlecht. Nach einer R0-Resektion kann mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 10%-45% gerechnet werden. Raumforderungen < 5 cm im Durchmesser haben eine bessere Prognose als größere oder lokal metastasierte Tumoren (Sternfeld et al. 2013).

Phäochromozytom

Eine weitere, ebenfalls seltene Entität von Nebennierenraumforderungen ist das Phäochromozytom mit einer Inzidenz von 0,4-9,5 Fällen pro Million Einwohner pro Jahr (De Lellis et al. 2004). Phäochromozytome sind Katecholamin-produzierende neuroendokrine Tumoren des Nebennierenmarkes. Klinisch manifestieren sie sich durch Kopfschmerzen, Schwitzen und Herzklopfen, verbunden mit teils exzessiv hohem Blutdruck (Delorme et al. 2012). Ein dem Phäochromozytom gleichartiger Tumor kann auch an den sympathischen extraadrenalen Ganglien auftreten und wird dort als Paragangliom bezeichnet. Die Diagnose beider Tumorarten erfolgt zunächst durch Labordiagnostik. Wenn die Erkrankung hierdurch wahrscheinlich ist, folgt die Lokalisationsdiagnostik des Tumors. Zur Lokalisation eines Phäochromozytoms werden bildgebende Verfahren wie CT und MRT eingesetzt. Eine präoperative Biopsie des Tumors ist in der Regel nicht zusätzlich erforderlich, aber auch nicht kontraindiziert (De Lellis et al. 2004, Domanski 2014). Von der Biologie her sind Phäochromozytome in aller Regel gutartig; bösartige Formen sind histologisch nicht klar erkennbar, und letztendlich wird die Dignität daran festgemacht, ob es zur Bildung von Fernmetastasen kommt oder nicht.

Nebennierenmetastasen

Die Nebennierenmetastasen stellen mehr als 70-80% aller Nebennierenraumforderungen (Domanski 2014). In einer großen Studie von Abrams et al. wurde unter 1000 Obduktionen von Tumorpatienten in 2% der Fälle eine

Nebennierenmetastase gefunden (Abrams et al. 1950, Öztürk et al. 2009). Die Nebennieren sind der vierthäufigste Ort der Ausbreitung von Tumoren nach Lunge, Leber und Knochen (De Lellis et al. 2004).

Die häufigsten Primärtumoren bei Nebennierenmetastasen sind Bronchialkarzinom, Mammakarzinom, Kolonkarzinom, malignes Melanom und Nierenkarzinom (Sternfeld et al. 2013). Bei Verdacht oder Vorhandensein einer Nebennierenmetastase muss entsprechend zunächst in diesen Organen gezielt nach einem Primärtumor gesucht werden (Abrams et al. 1950).

Wichtig für die bildgebende Verdachtsdiagnose einer malignen Raumforderung in der Nebenniere in Abgrenzung gegenüber Adenomen und hyperplastischen Knoten sind die primäre Größe der Raumforderung, die Wachstumstendenz im bildgebenden Follow-Up und die bildgebende Morphologie der Läsion. Insbesondere Raumforderungen > 4 cm sind häufig Metastasen oder Nebennierenrindenkarzinome. Die Wachstumstendenz der Raumforderung ist ein wichtiger Hinweis auf Malignität, da Adenome sehr langsam wachsen und häufig ihre Größe nicht verändern. Die Bildmorphologie von Adenomen unterscheidet sich von malignen Läsionen häufig durch eine glatte Umrandung und homogenere Dichte im Vergleich zu Metastasen, die sich eher inhomogen darstellen und eine ungleichmäßige Morphologie zeigen (Öztürk et al. 2009).

1.3 Diagnostik und Differentialdiagnostik raumfordernder Prozesse der Nebenniere

1.3.1 Labordiagnostik

In ca. 10-20% der Fälle liegt bei einem Inzidentalom eine Hormonaktivität vor, weswegen bei der Diagnostik einer zufällig entdeckten Nebennierenraumforderung immer zunächst eine endokrinologische Labordiagnostik notwendig ist (Delorme et al. 2012). Auch wenn die meisten Inzidentalome hormoninaktiv sind, haben manche Patienten dennoch eine klinisch nicht in Erscheinung tretende hormonelle Dysfunktion. Aus diesem Grund ist empfohlen, neben einer kompletten Anamnese und der körperlichen Untersuchung auch eine endokrinologische Labordiagnostik durchzuführen.

Folgende Tests sollten durchgeführt werden (Degenhart 2014, Terzolo et al. 2011):

- zum Ausschluss eines subklinischen Hyperkortisolismus → Dexamethason-Hemmtest
- zum Ausschluss eines Phäochromozytoms → Bestimmung der Plasmakatecholamine
- zum Ausschluss eines primären Hyperaldosteronismus → Bestimmung der Elektrolyte und des Plasmaaldosterons

1.3.2 Bildgebende Diagnostik

Die häufig verwendeten bildgebenden Verfahren zur Untersuchung von Nebennierenraumforderungen sind Sonographie (Ultraschall), Computertomographie (CT), Magnetresonanztomographie (MRT), Szintigraphie und konventionelles Röntgen bei kalzifizierten Läsionen.

Durch die Entwicklung der modernen bildgebenden Schnittbildverfahren wie CT und MRT wurde die Diagnose von Nebennierenraumforderungen erheblich verbessert. Das Ziel dieser Nebennierendiagnostik ist, das Vorliegen eines Nebennierenadenoms möglichst zu beweisen bzw. Läsionen zu identifizieren, bei denen man an einem Adenom Zweifel hat und die man weiter untersuchen muss (Ilias et al. 2007, Berland et al. 2010).

Sonographie (Ultraschall)

Der Ultraschall hat in der Nebennierendiagnostik seinen Stellenwert vor allem als Screeningmethode, mit der man (z.B. auch bei einem Gesundheits-Check in einer allgemeinmedizinischen Praxis) schon früh auf eine Nebennierenraumforderung stoßen kann. Obwohl die Sensitivität von Ultraschall-Diagnostik zur Erkennung einer Nebennierenraumforderung sehr hoch ist, nämlich 96% für Läsionen < 2 cm und 100% für Läsionen > 2 cm (Sharma et al. 2010)), ist die weitere Charakterisierung der Läsion in der Regel nicht möglich (Ilias et al. 2007, Sharma et al. 2010, Trojan et al. 2002). Dazu kommt, dass in der Regel die rechte Nebenniere sonographisch gut darstellbar ist, die linke Nebenniere aber weniger gut.

Computertomographie (CT)

Die Computertomographie ist das primäre und wichtigste Verfahren zur Diagnose eines Nebennierenadenoms (Kies et al. 2010, Blake et al. 2006, Caoili et al. 2002, Öztürk et al. 2009, Slattery et al. 2006). In Studien wurde eine Nebennierenraumforderung bei bis zu 5% aller Patienten gefunden, die eine abdominale CT bekommen hatten (Martinez et al. 2014, Pantalone et al. 2010). Der hohe Lipidgehalt der meisten Adenome führt zu charakteristischen Dichtewerten im nativen CT und in der Histogrammanalyse (Delorme et al. 2012).

Ein CT-Dichte einer Nebennierenraumforderung von <10 Hounsfield-Einheiten (HU) deutet auf ein Adenom mit einer Spezifität von ca. 98% hin, jedoch beträgt die Sensitivität der nativen CT nur 70%, weil es Adenome gibt, die lipidarm sind und eine CT-Dichte >10 HU aufweisen (Boland et al. 1998). Bei einer Histogrammanalyse wird die Häufigkeit der CT-Dichte innerhalb einer *Region of Interest* (ROI) analysiert. Hierbei wird bei einem Schwellenwert von 10% negativen Pixeln innerhalb einer ROI im Nativ-Scan ein Adenom mit 100% Spezifität diagnostiziert (Delorme et al. 2012). Im Vergleich zur einfachen Dichtemessung bei Nativ-CT steigt hier die Sensitivität von 70% auf 85% (Delorme et al. 2012, Ho et al. 2008).

Die dynamische CT bietet die Möglichkeit, auch fettarme Adenome zu diagnostizieren. Hierbei wird die unterschiedliche Anreicherungs- bzw. Auswasch-Rate von Kontrastmittel durch Adenome und Nicht-Adenome analysiert. Das verwendete Kontrastmittel wird nämlich in Adenomen schneller angereichert und ausgewaschen („*Wash-out*“) bei Adenomen als in anderen Läsionen (Delorme et al. 2012). Das Auswaschverhalten wird im Vergleich der Erstaufnahmen mit einer nach 10 Minuten Wartezeit durchgeführten weiteren CT-Serie („*Delayed-Scan*“) bestimmt. Liegt auch eine Nativ-CT („*unenhanced CT*“) vor, so kann ein absoluter *Wash-out* berechnet werden. Verfügt man nur über Kontrastmittelaufnahmen („*enhanced CT*“), so berechnet man den relativen *Wash-out*. Für ein Adenom spricht ein hoher absoluter *Wash-out* von $>60\%$ oder ein relativer *Wash-out* von $>40\%$ (Delorme et al. 2012). Allerdings können Nicht-Adenome auch einen sehr hohen *Wash-out* haben, weswegen die Treffsicherheit auch dieser Methode nicht

100% erreicht. Die Spezifität der dynamischen Computertomographie beträgt aber immerhin gut 90% (Dunnick und Korobkin 2002, Sahdev und Reznick 2004).

Magnetresonanztomographie (MRT)

Bei der MRT der Nebenniere wird ebenfalls der hohe Fettgehalt von Adenomen durch eine chemische Verschiebung der Protonen („*chemical shift imaging*“) genutzt, um diese Tumorart zu diagnostizieren. Es wird unterschieden zwischen der „*in-phase*“ und der „*out-of-phase*“. Durch die unterschiedlichen Präzessionsfrequenzen von Wasserprotonen und Fettprotonen werden in der *in-phase* die Signale addiert und in der *out-of-phase* subtrahiert. Durch eine T1-gewichtete Doppelerchesequenz werden ein *in-phase*-Bild und ein *out-of-phase*-Bild generiert (Delorme et al. 2012). Die Signalintensitäten können dann visuell durch den subjektiven Eindruck des Radiologen beurteilt werden. Ein deutlicher Signalabfall auf dem *out-of-phase*-Bild im Vergleich zum *in-phase*-Bild deutet auf einen relevanten Fettanteil und damit auf ein Adenom. Mit der MRT gelingt es, die fettarmen Adenome mit einer Spezifität von 100% und einer Sensitivität von knapp 80% zu diagnostizieren (Ilias et al. 2007, Sharma et al. 2010, Mayo-Smith et al. 2001, Delorme et al. 2012, Haider et al. 2004).

Übrige bildgebende Verfahren

Bei hormonaktiven Raumforderungen können die Szintigraphie mit Radionukliden bzw. die Positronen-Emissionstomographie (PET) zum funktionellen Nachweis dieser Tumoren eingesetzt werden (Sternfeld et al. 2013): Die Radionuklide werden intravenös appliziert; danach wird eine Ganzkörperaufnahme in bestimmten Zeitabstand durchgeführt. Diese Verfahren dienen in erster Linie der biochemischen Charakterisierung eines durch CT oder MRT entdeckten Tumors, aber auch der Darstellung des extraadrenal gelegener Phäochromozytome (bzw. Paragangliome) oder postoperativ vorhandenen Restgewebes solcher Tumoren. Dabei hat die PET eine höhere Sensitivität und eine bessere räumliche Auflösung als die Szintigraphie (Sternfeld et al. 2013).

Konventionelle Röntgenbilder spielen in der Nebennierendiagnostik keine Rolle mehr, können aber (z.B. im Rahmen einer Abdomenübersichtsaufnahme) erste Hinweise geben.

1.3.3 Morphologische Diagnostik

Die verschiedenen bildgebenden Verfahren wie CT, MRT, Szintigraphie und PET spielen eine große Rolle bei der Differentialdiagnostik der Nebennierenraumforderungen, allerdings sind die Sensitivität und Spezifität dieser bildgebenden Verfahren, wie auch in der Diskussion noch ausgeführt wird, nicht immer ausreichend, um eine in Therapie umsetzbare Entscheidung über die Dignität einer Raumforderung zu treffen, insbesondere wenn es um eventuelle Malignität geht (Bodtger et al. 2009).

Sofern dies im klinischen Gesamtkontext für notwendig erachtet wird, wäre dann eine morphologische Sicherung des biologischen Charakters der Läsion vorzunehmen (Bodtger et al. 2009). Dabei bestehen prinzipiell die Möglichkeiten der Nebennierenresektion, die primär aber fast nie durchgeführt wird, ferner der transkutanen Stanzbiopsie zur Gewinnung eines feinen Zylinders für histologische Untersuchungen und der Feinnadelpunktion, auch als Feinnadelaspirationsbiopsie (FNAB) bezeichnet, mit der Material für zytologische Untersuchungen gewonnen wird. Als Unterschied zur Stanzbiopsie, bei der Nadelsysteme von ca. 1 mm - 1,5 mm Außendurchmesser verwendet werden, ist die FNAB mit weniger Komplikationen verbunden, weil bei ihr dünnere Nadeln, z.B. von nur 0,75 mm Außendurchmesser, mit entsprechend geringerem Traumatisierungspotential verwendet werden können. Durch adjuvante Methoden wie die Immunzytochemie lassen sich die diagnostischen Möglichkeiten an den Aspiraten weiter verbessern. Die FNAB ist heute Mittel der Wahl bei Probenentnahmen aus Nebennierenraumforderungen. Sie wurde früher häufig transkutan mit Hilfe von CT oder Ultraschall durchgeführt, heutzutage erfolgt sie häufig endosonographisch während einer Gastroduodenoskopie.

Indikationen für eine bioptische Klärung einer Nebennierenraumforderung sind insbesondere

- Nebennierenraumforderungen bei Patienten mit multiplen Malignomen
- die Klassifikation (Staging) eines bekannten Tumors
- Bestimmung des Primärtumors bei einer Nebennierenraumforderung
- Ausschluss von Malignität bei einer unsicheren bildgebenden Diagnostik.

1.3.4 Endosonographisch gesteuerte Feinnadelpunktion (EUS-FNA)

Die endosonographisch gesteuerte Feinnadelpunktion (EUS-FNA), die Gegenstand dieser Studie ist, ist eine relative neue Methode zur Gewinnung von Punktaten aus einer Nebennierenraumforderung (Jhala et al. 2003). Bei ihr wird mithilfe eines speziellen Endoskops, das neben Kanälen für Optik und das Vorschieben von Instrumenten auch das Einbringen eines speziellen Sonographiegerätes ermöglicht, eine transluminale Feinnadelpunktion vorzunehmen. Diese Methode wird sowohl am Lungenhilus genutzt, um hiläre Lymphknoten oder zentrale Läsionen der Lunge zu punktieren, als auch am Oberbauch, von wo aus das Pankreas, die Leber, retroperitoneale Lymphknoten und die Nebennieren erreichbar sind.

Traditionell allerdings wurde zur Gewinnung von Punktaten der Nebennierenraumforderung eine perkutane Punktion unter Ultraschall- oder CT-Kontrolle vorgenommen (Harisinghani et al. 2002, Martinez et al. 2014, Sharma et al. 2010). Dieses Verfahren war in 0,4%-12% der Fälle mit Nebenwirkungen verbunden (Arellano et al. 2009, Lumachi et al. 2001, Martinez et al. 2014). Die häufigsten und wichtigsten Nebenwirkungen perkutaner Biopsien sind Blutungen und die Entwicklung eines (möglicherweise auch Drainage-notwendigen) Pneumothorax. Weniger häufig sind Schmerzen, Pankreatitis und sehr selten eine Streuung von Tumorzellen durch Zellverschleppung über den Stichkanal (Martinez et al. 2014, Kane et al. 1991, Mody et al. 1995). In einer größeren Studie, die 277 aufeinander folgende Nebennierenbiopsien einschloss, traten in acht Fällen (2,9%) Blutungen auf, die in einem Fall eine Nebennierenresektion nach sich zogen (Welch et al. 1994).

Für die EUS-FNA werden keine substantiellen Nebenwirkungen und Risiken berichtet (Bang et al. 2011, DeWitt et al. 2007, Dewitt 2008, Eloubeidi et al. 2011, Eloubeidi et al. 2010, Martinez et al. 2014). Begründet wird die geringere Nebenwirkungsrate mit der Tatsache, dass als einzige Struktur die Magen- oder Duodenalwand gezielt perforiert werden müsse (Eloubeidi et al. 2010). Gleichzeitig zeigt sie eine gute und der perkutanen Punktion im Grunde identische Treffsicher-

heit; die durchschnittliche Sensitivität wird mit 90%, die durchschnittliche Spezifität mit fast 100% angegeben (s. unten, Tab. 13).

Das genaue Vorgehen bei der EUS-FNA unterscheidet sich bei der rechten und linken Nebenniere, bedingt durch die unterschiedliche anatomische Lage der beiden. Die rechte Nebenniere wird durch das Duodenum und die linke Nebenniere durch den Magen erreicht. Die transduodenale endosonographische Darstellung der rechten Nebenniere ist dabei schwieriger als die transgastrische endosonographische Abbildung der linken Nebenniere (DeWitt 2008). Eine normale oder minimal vergrößerte linke Nebenniere ist bei 98% der Patienten durch EUS sichtbar, wohingegen bei der rechten Nebenniere nur 30% der Vergrößerungen erkennbar sind (De Lellis et al. 2004). Daher wird die EUS-FNA viel häufiger bei der linken Nebenniere durchgeführt als bei der rechten Nebenniere, insbesondere bei beidseitig vermuteten Prozessen.

Bei der Punktion selber werden unter Anlegen eines Unterdrucks durch fächerförmige Bewegung der Nadel Zellen der Läsion abgesaugt, die dann auf Objektträgern ausgestrichen und üblicherweise unmittelbar danach mit einem Alkohol-Spray fixiert werden. Alternativ ist möglich, die gewonnenen Materialien in einer alkoholischen Lösung zu fixieren und dann mit der Methode der Dünnschichtzytologie aufzuarbeiten. Finden sich ergänzend Gewebezyylinder oder Fibrinkoagel, so werden diese in Formalin eingebracht und danach histologisch in Paraffinschnitt-Technik untersucht.

1.4 Ziel der Studie

Inzwischen liegen am Schwerpunkt Cytopathologie größere, bisher aber nicht wissenschaftlich ausgewertete Erfahrungen mit den mehreren Hundert Punktaten aus der Nebenniere vor. Allein zwischen 2007 bis 2013, dem Zeitraum der hier vorgelegten Studie, wurden von fünf Hauptüberweisern 145 Fälle von Nebennierenpunktaten eingesandt und beurteilt.

Die hier vorgelegte Studie dient der Aufarbeitung dieser Daten, um unser eigenes Patientengut wissenschaftlich zu analysieren und die Treffsicherheit bzw. Sensitivität und Spezifität unserer zytologischen Diagnostik zu überprüfen. Ferner

soll der Stellenwert adjuvanter Methoden, insbesondere der Immunzytochemie, in der Tumordiagnostik und Tumortypisierung eingeschätzt werden.

Zur Klärung dieser Fragen wurde in Kooperation mit den beteiligten Kliniken eine Aufarbeitung der Krankengeschichten und der radiologischen Bildgebung sowie der Histologiebefunde der beteiligten Institute für Pathologie vorgenommen und mit den Ergebnissen der zytopathologischen Diagnostik korreliert.

Zu der Studie liegt ein Ethikvotum von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Heinrich Heine-Universität Düsseldorf vor (Nr. 4555 vom 24.1.2014).

2. Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Zwischen 2007 und 2013 wurden 145 endosonographisch gewonnene Nebennierenpunktate aus fünf verschiedenen Kliniken in der Zytopathologie des Universitätsklinikums Düsseldorf untersucht. Die seltenen sporadischen Fälle von anderen Einsendern wurden hier nicht berücksichtigt.

Die fünf Kliniken waren:

St. Vinzenz-Krankenhaus Düsseldorf	44 Fälle
St. Marien-Hospital Hamm	39 Fälle
Sana Krankenhaus Benrath	8 Fälle
Bethanien Krankenhaus Moers	38 Fälle
Allgemeines Krankenhaus Hagen	16 Fälle

Die klinische Fragestellung war in aller Regel die Klärung einer Raumforderung.

Die konventionelle zytologische Diagnostik wurde, wie unten im Detail ausgeführt, an Papanicolaou-gefärbten Alkohol-fixierten Ausstrichpräparaten nach den üblichen anerkannten Kriterien der diagnostischen Zytopathologie durchgeführt (Koss 2005). Bei bestimmten Fragestellungen wurden immunzytochemische Anwendungen hinzugenommen; anderweitige adjuvante Methoden der Zytopathologie (Biestfeld et al. 2013) wie z.B. die DNA-Bildzytometrie, die Fluoreszenz-*in situ*-Hybridisierung oder molekulare Verfahren kamen nicht zur Anwendung.

Das klinische Follow-Up wurde den Akten der behandelnden Kliniken bzw. den Pathologiebefunden entnommen. Waren die Daten in den Akten nicht aussagekräftig genug, so wurden Nachfragen bei mit- bzw. weiterbehandelnden Ärzten bzw. in Einzelfällen auch nachträgliche immunzytochemische Untersuchungen zur weiteren Klärung durchgeführt.

2.2 Methoden

2.2.1 Aufarbeitung der Patientenakten

Zur Dokumentierung der Fälle wurde ein Patientendokumentationsbogen entwickelt, in dem die wesentlichen Aspekte zum Fall festgehalten wurden. In ihm wurden die verfügbaren Informationen zu den Patienten aus dem Einsendeschein der Probe und der zytologischen Diagnostik dokumentiert, nämlich Name, Geschlecht, Geburtsdatum, Datum der eingesandten Probe, Seite der Punktion, Anzahl der eingesandten Proben, anamnestisch wichtige Vorerkrankungen, Einweisungsdiagnose bzw. Verdachtsdiagnose und die zytopathologische Diagnose.

Später wurden zur Ergänzung der Patientendokumentationsbögen Informationen aus den Akten der Kliniken entnommen. Sie umfassten klinisch-bildgebende und ggfls. histologische Angaben zur Tumordiagnostik und Tumortypisierung sowie auch Angaben zum klinischen Verlauf. Im Sinne der Zuordnung der Sicherheit der Diagnose zu Evidenzleveln (s. unten) wurde besonderer Wert auf die Dokumentation der Art und des Umfanges der Bildgebung (konventionelles Röntgen, CT, MRT, Ultraschall etc.) gelegt.

2.2.2 Konventionelle zytologische Diagnostik

Die aus den Kliniken eingesandten Feinnadelpunktate wurden am Schwerpunkt Cytopathologie der Heinrich-Heine-Universität bearbeitet. Eingesandt wurden sie jeweils als seitens der Kliniker angefertigte, mit alkoholischem Fixationsspray (üblicherweise Merckofix-Spray, Merck, Darmstadt) fixierte Ausstriche des aspirierten Materials auf typische Glasobjektträger.

2.2.2.1 Papanicolaou-Färbung

Zunächst erfolgte die Papanicolaou-Färbung („Pap-Färbung“) aller Objektträger in einem Färbeautomaten Shandon Varistain 24-4 (Tabelle 1) unter Anwendung eines allgemein üblichen, bewährten Protokolls der *Standard Operating Procedures* (SOP) des Schwerpunktes Cytopathologie, wobei die Küvetten 6 (Hämatoxylin), 14 (Orange II 2b) und 17 (Polychrom 3b) die eigentlichen Farbstoffe enthalten; die übrigen Schritte entsprechen Wasch- und Fixationsprozessen.

Färbeschritt	Küvetteninhalt	Inkubationszeit
1	96% Ethanol	2 Min.
2	96% Ethanol	1 Min.
3	70% Ethanol	1 Min.
4	50% Ethanol	1 Min.
5	Aqua dest	1 Min.
6	Hämatoxylin	2 Min.
7	Leitungswasser	3 Min.
8	Leitungswasser	3 Min.
9	NH ₂ OH	1 Min.
10	70% Ethanol	1 Min.
11	70% Ethanol	1 Min.
12	80% Ethanol	1 Min.
13	96% Ethanol	1 Min.
14	Orange II 2b	2 Min.
15	96% Ethanol	1 Min.
16	96% Ethanol	1 Min.
17	Polychrom 3b	2 Min.
18	96% Ethanol	1 Min.
19	96% Ethanol	1 Min.
20	99,5% Ethanol	2 Min.
21	Xylol	1 Min.
22	Xylol	1 Min.
23	Voclear	1 Min.
24	Voclear	1 Min.

Tab. 1: SOP-gemäßer Ablauf der automatisierten Papanicolaou-Färbung

2.2.2.2 Mikroskopische Diagnostik

Die mikroskopische Diagnostik erfolgte durch einen Facharzt für Pathologie an den am Schwerpunkt Cytopathologie vorgehaltenen Lichtmikroskopen verschiedener Anbieter und Bautypen, indem die gefärbten Präparate mäanderförmig vollständig mikroskopisch untersucht wurden. Als Routinearbeitsvergrößerung

wurde dabei ein 10x vergrößerndes Objektiv gewählt, Details wurden auch mit der 20x- bzw. 40x-Objektivvergrößerung dargestellt. Die Kriterien für die Beurteilung von Nebennierenpunktaten folgten den allgemeinen Regeln der Zytologie (vgl. Koss 2005, Bubendorf et al. 2011) bzw. speziellen Erkenntnissen aus Studien an Nebennierenpunktaten (González-Cámpora et al. 1988, Sharma et al. 1997, Wu et al. 1998). Ziel der Untersuchung war, die Zellarten im aspirierten Material zu identifizieren und korrekt zu klassifizieren.

Die Erkennung von malignen oder auf Malignität verdächtigen Zellen stützt sich dabei insbesondere auf Veränderungen am Zellkern und am Chromatin. Dabei geht es um Kriterien wie Kerngröße, Kernform, Kerngrößenvariabilität innerhalb einer Zellpopulation, die Kern-Plasma-Relation sowie um die Verteilung und Struktur des Chromatins und die Größe und Verteilung von Nukleolen. Auch eine erhöhte Zelldispersion als Ausdruck eines Verlustes der normalen Kohäsivität der Zellen und das Auftreten von Nekrosen spielen eine diagnostische Rolle.

Folgende gutartigen bzw. bösartigen Zellarten sind in Nebennierenpunktaten, abhängig vom konkreten Fall, zu erwarten:

Gutartige Zellen

Üblicherweise handelt es sich um recht blutreiche Aspire, denen gutartige Zellen aus den bei der Endoskopie passierten Organen und auch gutartige Zellen aus dem Stichweg beigemischt sein können, also insbesondere Zylinderepithelien aus dem Magen, aber auch Plattenepithelien aus Mundhöhle und Ösophagus sowie Stromazellen aus der Magenwand oder dem Duodenum bzw. aus dem per-adrenalen Weichgewebe. Selten kommen Leberepithelien oder Nierenepithelien bzw. Zellen aus der Milz oder aus einem Lymphknoten vor. Diese genannten Zellarten sind vom Befunder eindeutig identifizierbar und bieten meistens keine diagnostischen Schwierigkeiten.

Außerdem sind oft normale Zellen aus der Nebenniere vorhanden, wobei es sich meistens um Nebennierenrindenepithelien handelt. Sie fehlen bei Punktaten, bei denen die Nebenniere verfehlt wurde oder keine Zellen aspiriert werden konnten, aber auch bei Fällen, in denen aus der Nebenniere ausschließlich Tumorgewebe gefördert wurde.

Nebennierenrindenepithelien lassen allerdings keine morphologischen Unterschiede zwischen unauffälligen, normalen Epithelien und solchen aus einem gutartigen Nebennierenrindenadenom bzw. einer nodulären Nebennierenrindenhyperplasie erkennen, so dass formal eine Abgrenzung gegenüber diesen beiden ortsständigen gutartigen Entitäten nicht möglich ist; die Zuordnung muss hier im Kontext der klinisch-bildgebenden Befunde erfolgen. Gleiches gilt auch für die selten erfassten Zellen des Nebennierenmarks und dem von ihnen ausgehenden Phäochromozytom; hierauf soll nicht weiter eingegangen werden, insbesondere auch weil keine Raumforderungen des Nebennierenmarks Teil der Studie war.

Bösartige Zellen

Prinzipiell sind Zellen aller Malignomarten in der Nebenniere denkbar. Vom Befunder wird erwartet, dass er maligne Zellen im Allgemeinen erkennt bzw. für möglich hält („dringender Verdacht“, „zweifelhaft“).

Ferner sollte es in der Regel gelingen, bei manifester Malignität die Grundformen von Plattenepithelkarzinomen, Adenokarzinomen, kleinzelligen Karzinomen, malignen Lymphomen und Melanomen zu bestimmen. Üblicherweise stammen die genannten Tumorentitäten dabei nicht aus der Nebenniere selber, sondern befallen sie im Rahmen von Metastasierung (Karzinom, Melanom) bzw. einer Generalisierung einer Erkrankung (Lymphom).

Beispiele für Befundungen von Pap-gefärbten Nebennierenpunktaten sind in Abbildung 1 dargestellt.

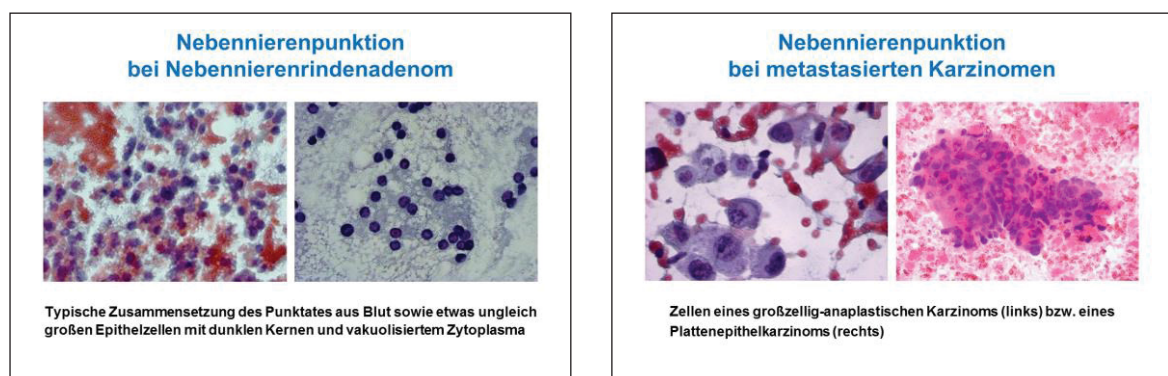


Abb. 1: Konventionelle zytologische Diagnostik an nach Papanicolaou gefärbten Nebennierenausstrichen (Biesterfeld 2015)

Nach Durchführung der mikroskopischen Untersuchung erfolgt die Kategorisierung der Diagnose nach Böcking (1998) (Tabelle 2), woran dann eine textliche Erläuterung angeschlossen wird. Die Kategorisierung sieht folgende fünf Einstufungen vor.

Kategorie	Bedeutung
unzureichend	keine diagnostisch verwertbaren Zellen nachweisbar
negativ	Tumorzellen nicht nachweisbar
zweifelhaft	Tumorzellen nicht sicher auszuschließen
dringender Verdacht	Tumorzellen wahrscheinlich
positiv	Tumorzellen sicher nachweisbar

Tab. 2: Kategorisierung zytologischer Diagnosen nach Böcking (1998)

Ein typischer Befund inklusive der textlichen Erläuterung könnte, hier dargestellt an einem Tumor-positiven Beispiel aus der Punktion einer Nebennierenraumforderung, wie folgt abgefasst sein (Abbildung 2):

Übersandt wurden sechs Alkohol-fixierte Ausstriche einer Feinnadelpunktion der linken Nebenniere, klinisch bei bekanntem Bronchialkarzinom und Verdacht auf Nebennierenmetastasierung bei 2,5 cm großer Raumforderung. Mikroskopisch erkennt man neben Blut und einigen Gruppen unauffälliger Zylinderepithelien aus dem Magen-Darm-Trakt auch typisch feinvakuolisierte Nebennierenepithelien mit leicht unterschiedlich großen, aber nicht atypischen Kernen. Ferner kommen atypische Verbände von Epithelzellen vor; die Zellen verfügen über unterschiedlich große, teils entrundete hyperchromatische Kerne mit vergrößertem Chromatin und Makronukleolen. Gelegentlich ist eine polare Gliederung der Zellen mit einem eher basal stehenden Kern und einem apikal angeordneten Zytoplasma erkennbar. Gutachten: Mit Nachweis bösartiger Tumorzellen (= positiv). Das Zellbild entspricht einem mäßig differenzierten Adenokarzinom, von der Morphologie her durchaus passend zu einer Metastase des klinisch berichteten Bronchialkarzinoms.
--

Abb. 2: Beispiel eines typisch aufgebauten zytologischen Befundes in der Nebennierendiagnostik

2.2.3 Adjuvante zytologische Diagnostik mit Immunzytochemie

Die Immunzytochemie wurde zur Unterstützung der konventionellen Zytodiagnostik genutzt, und zwar zur Tumortypisierung. Vom Prinzip her wird in einer Antigen-Antikörper-Reaktion eine Bindungsstelle für einen Antikörper dargestellt, die in einem späteren Schritt durch eine Farbindikator-Reaktion visualisiert und danach lichtmikroskopisch interpretiert werden kann. Abhängig von der Lokalisation des Antigens in der Zelle sind immunzytochemische Darstellungen im Kern (z.B. TTF-1), im Zytoplasma (z.B. CD56) oder an der Zellmembran (z.B. her-2/neu) möglich.

2.2.3.1 Durchführung der immunzytochemischen Färbung

Um die spätere Auswertung der Immunzytochemie rationell und zielgerichtet durchführen zu können, werden in der Regel die Zellgruppen, deren Immunprofil von diagnostischem Interesse ist, auf dem Deckglas des Pap-gefärbten Präparates mit einem wasserfesten Filzstift markiert. Danach werden die Konturen der Markierung auf dem Präparat durch eine Papierkopie festgehalten; dieses ist notwendig, weil das Deckglas vor der immunzytochemischen Reaktion abgelöst werden muss und die Markierung in den Chemikalien in Lösung geht. Nach der immunzytochemischen Reaktion, nach der ein neues Deckglas aufgebracht wird, kann man dann das neu eingedeckte Präparat auf die Papierkopie legen und die Konturen der originalen Markierungen auf dem neuen Deckglas nachzeichnen.

Die konkrete Anwendung der Immunzytochemie erfolgt am Schwerpunkt Cytopathologie SOP-gemäß mit einer adaptierten Avidin-Biotin-Komplex-Methode („ABC-Methode“) über zwei Tage, wobei die Schritte 1 - 11 am ersten Tag und die Schritte 12 - 21 am zweiten Tag durchgeführt werden.

Vom Prinzip her wird zunächst das Deckglas und das Eindeckmedium durch Xylol entfernt und daran eine aufsteigende Alkoholreihe zur Rehydrierung angeschlossen (Schritte 1 - 5). Hieran schließt sich, sofern ein kernbindender Antikörper verwendet werden soll, ein Zwischenschritt zur Demaskierung des Kernantigens an (sogenanntes *Antigen Retrieval*, Schritt 6). Danach folgen zur Verminderung unspezifischer Bindung die Blockierung der endogenen Peroxidase (Schritte 7 - 9)

und die Behandlung mit dem Primärantikörper nach vorheriger Inkubation in Normalserum (Schritte 10 - 11). Verbunden mit mehreren Spülvorgängen zur Entfernung überschüssiger Substrate schließen sich die Gabe des Sekundärantikörpers und der AEC-Substrate (Schritte 13, 15 und 17) an. Nach Gegenfärbung mit Hämatoxylin (Schritt 19) erfolgt nach einem weiteren Spülschritt die Eindeckung unter einem Deckglas. Die einzelnen Schritte sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Schritt	Küvetteninhalt	Inkubationszeit
1	Xylol	2 mal 10 Minuten
2	Ethanol 100%	10 Minuten
3	Ethanol 100%	10 Minuten
4	Ethanol 96%	10 Minuten
5	Ethanol 96%	10 Minuten
6	PBS-Puffer	5 Minuten
	Zitratpuffer im Wasserbad	20 Minuten
	Objektträger abkühlen lassen	20 Minuten
	PBS-Puffer	5 Minuten
7	1ml H ₂ O ₂ auf 100 ml Methanol	30 Minuten
8	PBS Puffer	3 mal mehrere Sekunden
9	PBS-Puffer	2 mal 10 Minuten
10	Normalserum	Normalserum 20 Min
11	Primär-Antikörper	12h bei 25 °C
12	Tris 0,5M in PBS 1:10	2 mal 5 Minuten
13	Sekundär-Antikörper	30 Minuten
14	Tris 0,5M in PBS 1:10	2 mal 5 Minuten
15	ABC-Elite Standard Kit	30 Minuten
16	Tris 0,5M in PBS 1:10	2 mal 5 Minuten
17	AEC-Kit	40 Minuten
18	steriles Aqua dest.	2 mal 5 Minuten
19	Mayer Hämatoxylin	1 Minute
20	fließendes Wasser	10 Minuten
21	Eindecken mit Aquatex	

Tab. 3: SOP-gemäßer Ablauf der immunzytochemischen ABC-Methode

Ein typisches Beispiel einer immunzytochemischen Reaktion ist in Abbildung 4 für einen kernbindenden Antikörper (TTF-1) wiedergegeben, der üblicherweise in der Lungenkrebsdiagnostik (auch an Metastasen) verwendet wird (s. unten).

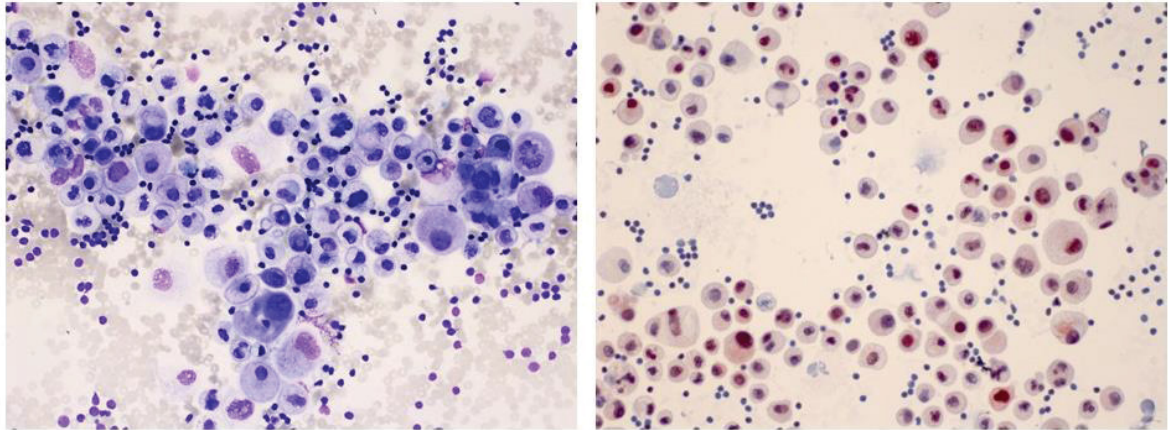


Abb. 3: Identifikation eines Adenokarzinoms der Lunge durch TTF-1-Positivität (Biesterfeld 2015)

2.2.3.2 Eingesetzte Primärantikörper

Die in der Studie verwendeten Primärantikörper („Marker“) sind in Tabelle 4 spezifiziert; angegeben ist auch das mit ihrer Anwendung verbundene konkrete Ziel. Dabei muss allerdings bedacht werden, dass kein immunzytochemischer Marker in der Tumordiagnostik über eine jeweils 100% betragende Sensitivität und Spezifität verfügt, so dass sowohl nicht alle Tumoren der zu testenden Entität den Marker exprimieren, als auch dass andere Tumorentitäten für den Marker gelegentlich positiv sein können. Auch deswegen werden immunzytochemische Reaktionen häufig mit einem Markerpanel vorgenommen. Dass für einige Tumorarten mehrere Antikörper aufgeführt werden, liegt daran, dass am Schwerpunkt Cytopathologie über die Jahre gelegentlich auch ein Ersatz eines bis dahin verwendeten Antikörpers durch einen anderen, diagnostisch verlässlicheren Antikörper vorgenommen worden ist. Die Interpretation der Immunzytochemie erfordert fachärztliche Erfahrung und die Berücksichtigung von in der Literatur hinterlegten Erfahrungen wissenschaftlicher Studien (Koss 2005, Bubendorf et al. 2013) - insofern ist die Darstellung in Tabelle 4 teils stark vereinfachend.

a) Antikörpername / -charakterisierung, b) Bindungsregion in der Zelle, c) Typische positive Tumoren	Art, Verdünnung, Hersteller, Klon
berEP4 a) EPCAM Antikörper (Epithelial Cell Adhesion Molecule) b) Zellmembran c) Karzinome (in Abgrenzung gegenüber Mesotheliomen)	Monoklonal, 1:200, Dako, Denmark A/S, Klon: Ber-EP4 (4)
Calretinin a) Calretinin Antikörper b) Zytoplasma c) Mesotheliome (in Abgrenzung gegenüber Karzinomen)	Monoklonal, 1:200, Dako, Denmark A/S, Klon: DAK Calret 1
CDX2 a) intestinal-spezifischer- Transkriptionsfaktor; Homeobox- Gen b) Zellkern c) Kolorektale Karzinome; andere Karzinome des Gastrointestinaltraktes	Monoklonal, 1:5000, BioGenex, Den Haag, Nr.MU 392-UC, Klon CDX2-88
CD20 a) CD 20 Antikörper b) Zytoplasma c) B-Zell-Lymphome (NHL)	Monoklonal, 1:400, Dako Denmark A/S, Klon: L26 (1,4)
CD45 a) CD 45 Antikörper b) Zytoplasma c) Maligne Lymphome (NHL)	Monoklonal, 1:500, DCS Innovative, Hamburg, Klon: 2BII 8 PD/26
CD56 a) CD 56 Antikörper b) Zytoplasma c) Tumoren mit neuroendokriner Differenzierung	Monoklonal, 1:200, Zytomed Systems, Berlin, Klon: RCD 56
CD117 (c-kit) a) Mast/Stem Cell Growth Faktor Receptor (KIT) Antikörper b) Zytoplasma c) Gastrointestinale Stromatumoren	Monoklonal, 1:50, DCS innovative, Hamburg, Klon: SP26

Tab. 4: Übersicht über die in der untersuchten Fällen in der Diagnostik eingesetzten Primärantikörper; vereinfachte Darstellung, s. auch Text

a) Antikörpername / -charakterisierung, b) Bindungsregion in der Zelle, c) Typische positive Tumoren	Art, Verdünnung, Hersteller, Klon
CEA a) Carcinoembryonic Antigen Gene Family Antikörper b) Zytoplasma c) Adenokarzinome (in Abgrenzung zu Mesotheliomen)	Monoklonal, 1:100, DCS innovative, Hamburg, Klon: CEA 31
Chromogranin a) Chromogranin Antikörper b) Zytoplasma c) Tumoren mit neuroendokriner Differenzierung	Monoklonal, 1:400, DCS innovative, Hamburg, Klon: SP12
CK 5/6 a) Keratin 5+6 Antikörper b) Zytoplasma c) spricht im Gesamtkontext ggfls. für Plattenepithelkarzinom	Monoklonal, 1:100, Dako, Denmark A/S, Klon: D5/16 B4
CK 7 a) Keratin 7 Antikörper b) Zytoplasma c) spricht im Gesamtkontext für nicht-kolorektales Adenokarzinom	Monoklonal, 1:2000, Dako, Denmark A/S, Klon: OV-TL 12/30 (1)
CK 20 a) Keratin 20 Antikörper b) Zytoplasma c) spricht im Gesamtkontext für kolorektales Adenokarzinom	Monoklonal, 1:500, Dako, Denmark A/S, Klon: Ks 20.8
Desmoglein a) Desmoglein Antikörper b) Zytoplasma c) Plattenepithelkarzinom	Monoklonal, 1:100, Biocare medical, Concord USA, Klon: BC11
EMA a) Antikörper gegen das Epitheliale Membran-Antigen b) Zytoplasma c) Mesotheliome, manche Karzinome	Monoklonal, 1:1600, Dako, Denmark A/S, Klon: E29

Tab. 4 (Fortsetzung): Übersicht über die in der untersuchten Fällen in der Diagnostik eingesetzten Primärantikörper; vereinfachte Darstellung, s. auch Text

a) Antikörpername / -charakterisierung, b) Bindungsregion in der Zelle, c) Typische positive Tumoren	Art, Verdünnung, Hersteller, Klon
HMB-45 a) Melanoma Antikörper b) Zytoplasma c) Maligne Melanome	Monoklonal, 1:400, DCS innovative, Hamburg, Klon: HMB 45
Melan A a) Melan A Antikörper b) Zytoplasma c) Maligne Melanome	Monoklonal, 1:50, DCS innovative, Hamburg, Klon: A103
Napsin A a) Napsin a Aspartic Peptidase (NAPSA) Antikörper b) vorwiegend im Zytoplasma c) Adenokarzinome der Lunge, Nierenzellkarzinome	Monoklonal, 1:200, Diagnostic Biosystems, Pleasanton USA, Klon: KCG1.1
PAX-8 a) Paired Box 8 Antikörper b) Zellkern c) Nierenzellkarzinome	Polyklonal, 1:100, Zytomed Systems, Berlin, Klon: n/a (Polyklonal)
p40 a) Interleukin 12b Antikörper b) Zellkern c) Plattenepithelkarzinome	Polyklonal, 1:500, Zytomed Systems, Berlin, Klon: n/a (Polyklonal)
p63 a) Tumor Protein P63 Antikörper b) Zellkern c) Plattenepithelkarzinome	Monoklonal, 1:200, DCS innovative, Hamburg, Klon: SF1-6
RCC a) Regulator of Chromosome Condensation Antikörper b) Zellmembran und Zytoplasma c) Nierenzellkarzinome	Monoklonal, 1:50, DCS innovative, Hamburg, Klon: PN-15

Tab. 4 (Fortsetzung): Übersicht über die in der untersuchten Fällen in der Diagnostik eingesetzten Primärantikörper; vereinfachte Darstellung, s. auch Text

a) Antikörpername / -charakterisierung, b) Bindungsregion in der Zelle, c) Typische positive Tumoren	Art, Verdünnung, Hersteller, Klon
Synaptophysin a) Synaptophysin Antikörper b) Zytoplasma c) Tumoren mit neuroendokriner Differenzierung	Monoklonal, 1:100, Dako, Denmark A/S, Klon: SY 38
TTF1 a) Thyroid-Transkriptions-Faktor 1 Antikörper b) Zellkern c) Schilddrüsenkarzinom, Adenokarzinom der Lunge	Monoklonal, 1:200, Arcis, Hiddenhausen, Nr.DM 285, Klon 8G7G3/1 (Monoklonal, 1:200, DCS innovative, Hamburg, Klon: SPT24)
Uroplakin 3 a) Uroplakin 3 Antikörper b) Zellmembran und Zytoplasma c) Urothelkarzinome	Monoklonal, 1:20, DCS innovative, Hamburg, Klon: SFI-I
Vimentin a) Vimentin Antikörper b) Zytoplasma c) Tumoren mit mesenchymaler Differenzierung	Monoklonal, 1:1000, Dako, Denmark, Klon: Vg(3)

Tab. 4 (Fortsetzung): Übersicht über die in der untersuchten Fällen in der Diagnostik eingesetzten Primärantikörper; vereinfachte Darstellung, s. auch Text

Zur Tumortypisierung wird, sofern nicht ein wirklich konkreter Verdacht auf einen bestimmten Primärtumor besteht, ein sogenanntes „Markerpanel“ angewendet, das innerhalb der Gruppe der Adenokarzinome eine Zuordnung zu einer definitiven Entität erlaubt oder zumindest wahrscheinlich macht. Dabei wird insbesondere die Expression der differentiellen Zytokeratine (CK 5/6, CK 7, CK 20) verglichen; außerdem können Marker eingesetzt werden, die wie TTF-1 oder cdx-2 bei bestimmten Organtumoren wie Lungen- bzw. Darmkarzinomen typischerweise positiv sind (Abbildung 4).

Bei bereits klinisch geäußerten Differentialdiagnosen würde das Markerpanel an die klinischen Angaben, soweit möglich, angepasst.

Typische Markerverteilung häufigerer Karzinome

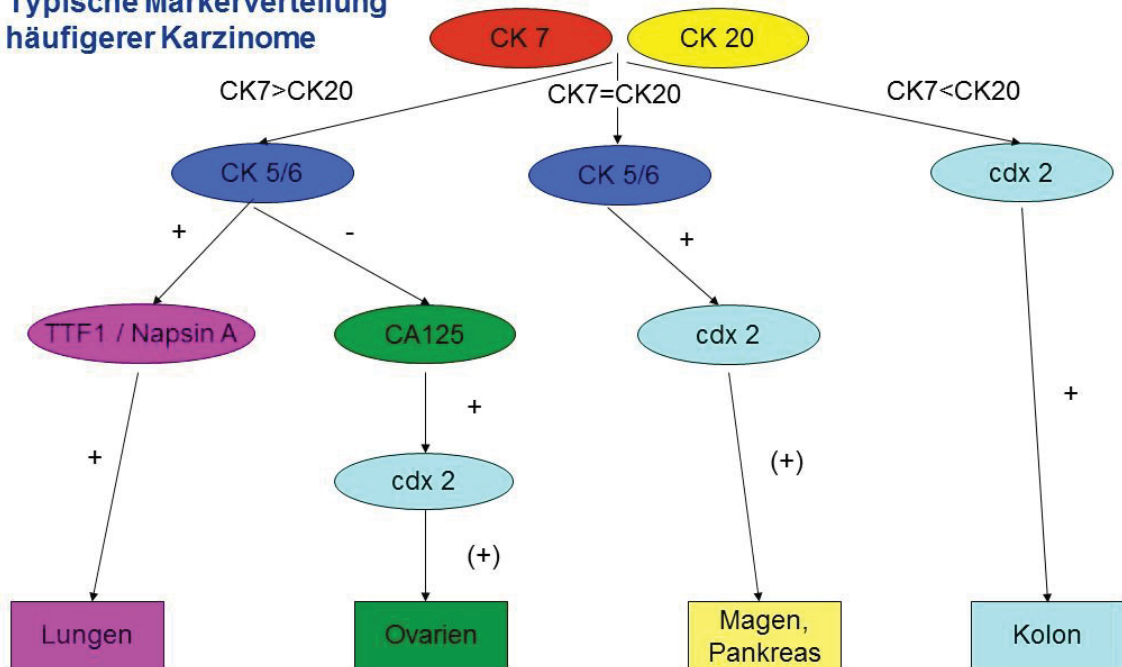


Abb. 4: Algorithmus zur diagnostischen Interpretation der immunzytochemischen Färbeergebnisse bei häufig auftretenden Adenokarzinomen (ohne Berücksichtigung von Mammakarzinomen). Modifiziert nach Pomjanski et al. 2005 (Biesterfeld 2015)

2.3 Statistik

2.3.1 Grundlagen der statistischen Auswertung

Die statistische Darstellung dieser retrospektiven Studie wurde vorwiegend in Form von Diagrammen und Tabellen erbracht.

Durch eine Korrelation der Diagnosen der Zytopathologie mit den endgültigen Diagnosen der Kliniker bzw. der histologischen Befunde wurde außerdem die Treffsicherheit der Zytodiagnostik bei Feinnadelpunktaten von Nebennierenraumforderungen unter verschiedenen Aspekten berechnet. Die Daten wurden dazu jeweils in einer Vier-Felder-Tafel zusammengefasst, aus der Kenndaten wie

Sensitivität und Spezifität und bzw. die Treffsicherheit nach verschiedenen Interpretationsmodi berechnet werden können (Tabelle 5).

Follow-Up der Patienten	Zytologische Diagnostik		Σ
	positiv	Negative	
Malignitätsnachweis	a	B	a+b
Kein Malignitätsnachweis	c	D	c+d
Σ	a+c	b+d	a+b+c+d

Tab. 5: Vier-Felder-Tafel zur Berechnung statistischer Kenndaten in der Analyse der Treffsicherheit der zytologischen Diagnostik

Als „richtig positiv“ sind dabei die Fälle einzustufen, in denen zytologisch und im Follow-Up ein maligner Tumor nachgewiesen wurde (a), als „richtig negativ“ die Fälle, die sowohl zytologisch, als auch im Follow-Up keinen Nachweis eines malignen Tumors zeigten (d). Als „falsch positiv“ wären Fälle zu beurteilen, bei denen trotz zytologischer Malignitätsdiagnose kein Tumor nachgewiesen wurde (c) und als „falsch negativ“ die Fälle, in denen ein später nachgewiesener maligner Tumor (bei nicht unzureichendem Punktat) zytologisch nicht dargestellt werden konnte (b).

Sensitivität, Spezifität und Treffsicherheit der zytologischen Diagnostik, die jeweils in Prozent angegeben werden, sind bei der gegebenen Wahl der Variablen wie folgt definiert:

$$\text{Sensitivität} = a / (a+b)$$

$$\text{Spezifität} = d / (c+d)$$

$$\text{Treffsicherheit} = (a+d) / (a+b+c+d)$$

Dabei gibt die Sensitivität den Anteil der richtig positiven Diagnosen bezogen auf alle Erkrankten an, die Spezifität den Anteil der richtig negativen Diagnosen bezo-

gen auf alle Nicht-Erkrankten und die Treffsicherheit den Anteil der im Hinblick auf den Erkrankungsstatus richtig gestellten Diagnosen bezogen auf alle Patienten.

2.3.2 Definition von Evidenzleveln im Follow-Up

Die klinischen Angaben aus den Patientenakten beruhten nicht für alle Patienten auf der gleichen Art und dem gleichen Umfang von klinischen, bildgebenden und morphologischen Untersuchungen; außerdem war es nicht in allen Fällen möglich, die Unterlagen der Patienten vollständig auszuwerten. Deswegen wurden zur besseren Vergleichbarkeit der Fälle sechs Evidenzlevel (EL) definiert, wobei EL 1 die niedrigste Bewertungsstufe und EL 6 die höchste Bewertungsstufe darstellte (vgl. Dannenberg 2015, Haastert 2015).

EL 1: Aus dem Arztbrief geht die gleiche Diagnose wie aus dem zytologischen Befund hervor. Es erfolgte aber keine weitere Diagnoseabsicherung durch andere Verfahren.

EL 2: Aus dem Arztbrief geht die gleiche Diagnose wie aus dem zytologischen Befund vor, jedoch mit Follow-up (z.B. im Falle eines Tumors durch Angaben zur Behandlung des Tumorgeschehens oder zum klinischen Verlauf).

EL 3: Durch einen weiteren zytologischen Befund wurde der erste zytologische Befund bestätigt.

EL 4: Bildgebende Verfahren wie z.B. die Sonographie, konventionelles Röntgen bzw. eine Szintigraphie stützen den zytologischen Befund.

EL 5: Ein MRT und / oder ein CT bzw. eine immunzytochemische Zusatzuntersuchung unterstützen den zytologischen Befund.

EL 6: Ein histologischer Befund bestätigt den zytologischen Befund.

3. Ergebnisse

3.1 Allgemeine Patientendaten

Es handelte sich hierbei insgesamt um 76 männliche und 69 weibliche Personen im Alter von 21 bis 90 Jahren (s. Abb. 5). Das allgemeine Durchschnittsalter der Patienten betrug 65,0 Jahre. Das Durchschnittsalter der Männer betrug 65,4 $\pm$ 10,9 (Standardabweichung, SD) Jahre und dasjenige der Frauen 64,5 $\pm$ 11,4 (SD) Jahre. Im t-Test waren die Altersverteilungen von Männern und Frauen nicht signifikant unterschiedlich ($p > 0,05$). Der Altersgipfel lag bezogen auf beide Geschlechter in der Gruppe der 61- bis 70-jährigen Patienten ($n = 51$, 35,2%).

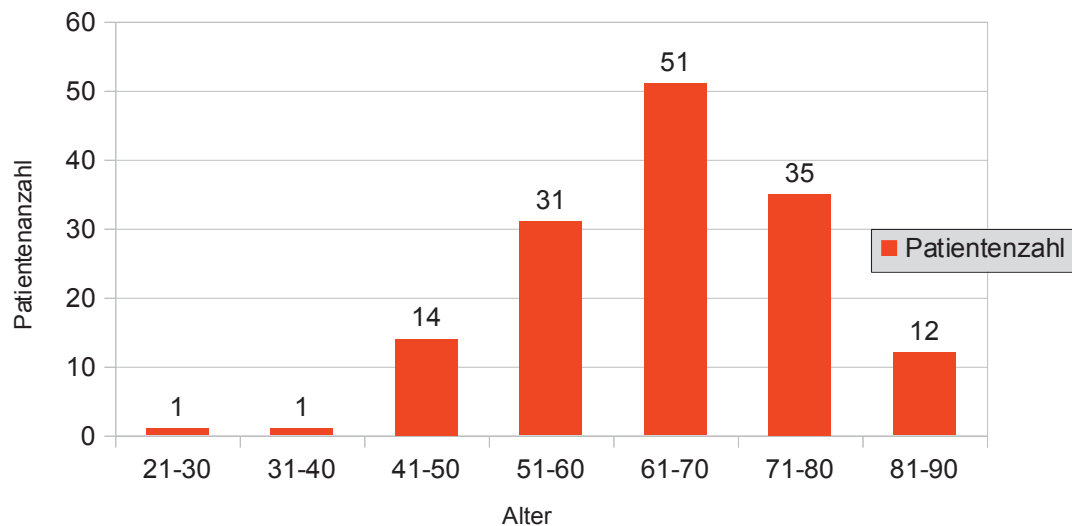


Abb. 5: Altersverteilung der 145 Patienten mit Nebennierenpunktatzen

Überwiegend stammten die Punktate aus der linken Nebenniere (124 Fälle, 85,5%), in Einzelfällen nur aus der rechten (8 Fälle, 5,5%); in 13 Fällen lag keine Seitenangabe vor (9%). Die klinische Fragestellung war in aller Regel die Klärung einer Raumforderung.

3.2 Zytopathologische Routinediagnostik

In der konventionellen Zytologie wurden 18 Fälle (12,4%) als unzureichend eingeordnet, weil sie kein zytologisches Korrelat für eine Raumforderung zeigten. 70

Punktate (48,3%) wurden als "negativ", jeweils vier als "zweifelhaft" bzw. als "dringend verdächtig" (jeweils 2,75%) und 49 als "positiv" (33,8%) klassifiziert. Die Verteilung der zytologischen Befunde ist in Abb. 6 dargestellt.

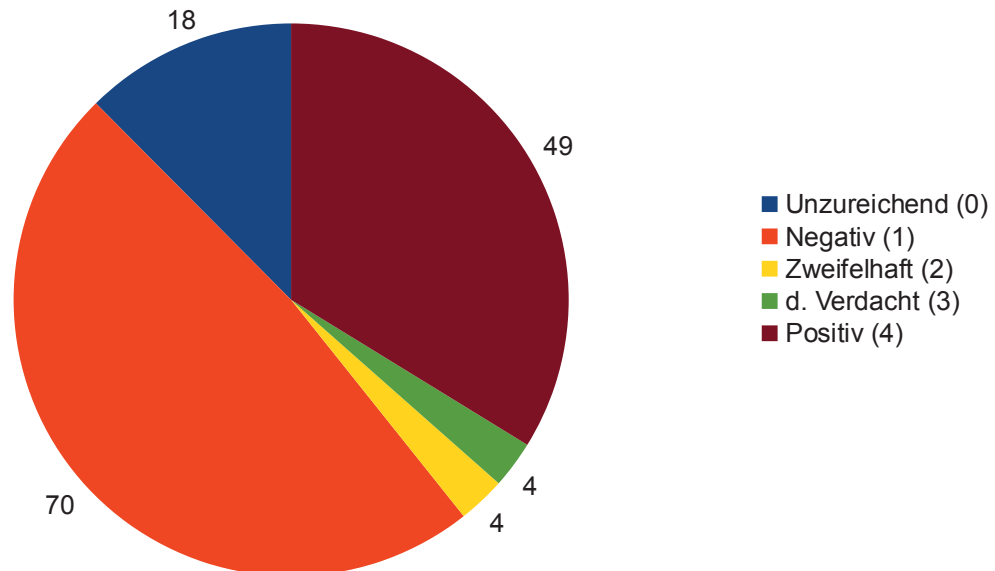


Abb. 6: Kreisdiagramm der Verteilung der zytologischen Diagnosen

3.3 Adjuvante immunzytochemische Diagnostik

An 26 dringend verdächtigen bzw. positiven Fällen wurde zur Tumortypisierung die Immunzytochemie unter Anwendung eines fallbezogenen gängigen Markerpanels eingesetzt (54,2%). Bei den übrigen 22 Fällen dieser beiden Gruppen (45,8%) war eine Immunzytochemie entweder nicht möglich (begrenzte Zellzahl) oder nicht nötig (bekannter Primärtumor und ein hierzu gut passendes zytologisches Bild).

Die eingesetzten Marker orientierten sich an den Gegebenheiten des Einzelfalles (Zahl geeigneter Präparate, Klinische Diagnostik, zytomorphologische Aspekte). Die Details der Immunzytochemie sind in Tabelle 6 wiedergegeben; in einigen Fällen wurden die Interpretationen aus dem Originalbefund, die Grundlage der Auswertung sind, um neue Aspekte aus der Re-Evaluierung der Präparate im Rahmen dieser Studie ergänzt.

Fall	Klinisch bekannter bzw. vermuteter Primärtumor	Immunzytochemie am Nebennierenpunktat			Endgültige klinische Falldiagnose	EL
		positiv	negativ	Interpretation im Originalbefund (ggfs. mit aktuellem Kommentar in Klammern)		
Positive Nebennierenzytologie						
1	Bronchialkarzinom	---	Napsin A TTF-1	Bronchialkarzinom nicht beweisbar	Bronchialkarzinom	6
2	Malignes Melanom	HMB 45 Melan A	berEP4 c-Kit	Malignes Melanom	Malignes Melanom	6
3	Urothelkarzinom	CK 5/6 CK 7 CK20	Desmoglein 3 Napsin A p40 TTF-1 Uroplakin 3	am ehesten Urothelkarzinom (vereinbar mit Urothelkarzinom)	Urothelkarzinom	6

Tab. 6: Tabellarische Darstellung der immunzytochemischen Untersuchungen an 26 Fällen

Fall	Klinisch bekannter bzw. vermuteter Primärtumor	Immunzytochemie am Nebennierenpunktat			Endgültige klinische Falldiagnose	EL
		positiv	negativ	Interpretation im Originalbefund (ggfls. mit aktuellem Kommentar in Klammern)		
Positive Nebennierenzytologie						
4	Pankreatobiliäres Karzinom	---	cdx-2 NapsinA p63 TTF-1	am ehesten Pankreaskarzinom bzw. Karzinom der Gallenwege (im Grunde unklarer Immunbefund)	Bronchialkarzinom	6
5	Pankreatobiliäres Karzinom	CK 7	TTF-1 Napsin A Melan A berEP4 Calretinin CK 5/6 CK 20 cdx-2	mglw. nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom oder pankreatobiliäres Karzinom (im Grunde unklarer Immunbefund)	Bronchialkarzinom	6
6	Bronchialkarzinom	TTF-1	---	Bronchialkarzinom	Bronchialkarzinom	6

Tab. 6 (Fortsetzung): Tabellarische Darstellung der immunzytochemischen Untersuchungen an 26 Fällen

Fall	Klinisch bekannter bzw. vermuteter Primärtumor	Immunzytochemie am Nebennierenpunktat			Endgültige klinische Falldiagnose	EL
		positiv	negativ	Interpretation im Originalbefund (ggf. mit aktuellem Kommentar in Klammern)		
Positive Nebennierenzytologie						
7	Bronchialkarzinom	TTF-1	cdx-2	Bronchialkarzinom	Bronchialkarzinom	6
8	Bronchialkarzinom	CEA EMA TTF-1	Melan A	am ehesten Bronchialkarzinom (Bronchialkarzinom)	Bronchialkarzinom	5
9	Bronchialkarzinom und Mammakarzinom	TTF-1	Napsin A Vimentin	Bronchialkarzinom	Bronchialkarzinom	5
10	V.a. Bronchialkarzinom	---	TTF-1 Chromogranin Synaptophysin	nicht-kleinzelliges Karzinom, Bronchialkarzinom möglich	CUP-Syndrom	5

Tab. 6 (Fortsetzung): Tabellarische Darstellung der immunzytochemischen Untersuchungen an 26 Fällen

Fall	Klinisch bekannter bzw. vermuteter Primärtumor	Immunzytochemie am Nebennierenpunktat			Endgültige klinische Falldiagnose	EL
		positiv	negativ	Interpretation im Originalbefund (ggfs. mit aktuellem Kommentar in Klammern)		
Positive Nebennierenzytologie						
11	V.a. Bronchialkarzinom	TTF-1 Synaptophysin	Napsin A p40 p63	in erster Linie Bronchialkarzinom (kleinzelliges Bronchialkarzinom)	Kleinzelliges Bronchialkarzinom	6
12	V.a. Bronchialkarzinom	TTF-1	---	in erster Linie Bronchialkarzinom (Bronchialkarzinom)	Bronchialkarzinom	6
13	Bronchialkarzinom	TTF-1	Napsin A p40	in erster Linie Bronchialkarzinom (Bronchialkarzinom)	Bronchialkarzinom	6

Tab. 6 (Fortsetzung): Tabellarische Darstellung der immunzytochemischen Untersuchungen an 26 Fällen

Fall	Klinisch bekannter bzw. vermuteter Primärtumor	Immunzytochemie am Nebennierenpunktat			Endgültige klinische Falldiagnose	EL
		positiv	negativ	Interpretation im Originalbefund (ggfs. mit aktuellem Kommentar in Klammern)		
Positive Nebennierenzytologie						
14	Nierenkarzinom	EMA Pax-8 RCC	Calretinin Synaptophysin Vimentin	Nierenkarzinom	Nierenkarzinom	6
15	V.a. Bronchialkarzinom	---	TTF-1	Bronchialkarzinom kann nicht gesichert werden	Bronchialkarzinom	6
16	CUP	---	TTF-1	unklar	Mammakarzinom	6

Tab. 6 (Fortsetzung): Tabellarische Darstellung der immunzytochemischen Untersuchungen an 26 Fällen

Fall	Klinisch bekannter bzw. vermuteter Primärtumor	Immunzytochemie am Nebennierenpunktat			Endgültige klinische Falldiagnose	EL
		positiv	negativ	Interpretation im Originalbefund (ggfs. mit aktuellem Kommentar in Klammern)		
Positive Nebennierenzytologie						
17	Bronchialkarzinom	TTF-1	---	Bronchialkarzinom	Bronchialkarzinom	6
18	Kolonkarzinom	---	cdx-2 CK 20 TTF-1	unklar	Kolonkarzinom	6
20	Neuroendokrines Kolonkarzinom	---	Synaptophysin Chromogranin	unklar	Neuroendokrines Kolonkarzinom	6

Tab. 6 (Fortsetzung): Tabellarische Darstellung der immunzytochemischen Untersuchungen an 26 Fällen

Fall	Klinisch bekannter bzw. vermuteter Primärtumor	Immunzytochemie am Nebennierenpunktat			Endgültige klinische Falldiagnose	EL
		positiv	negativ	Interpretation im Originalbefund (ggfs. mit aktuellem Kommentar in Klammern)		
Positive Nebennierenzytologie						
21	V.a. Bronchialkarzinom	TTF-1		Synaptophysin	Bronchialkarzinom kein klinisches Follow-Up	5
24	Endometriumkarzinom	---		ER TTF-1 Vimentin	unklar kein Follow-up	5
25	V.a. Bronchialkarzinom	Calretinin CD 56 CK 7		cdx-2 Chromogranin CK 20 Melan A Synaptophysin TTF-1	unklar Bronchialkarzinom	6
26	Mammakarzinom V.a. Bronchialkarzinom	---		Mammoglobin TTF-1	unklar kein Follow-up	5

Tab. 6 (Fortsetzung): Tabellarische Darstellung der immunzytochemischen Untersuchungen an 26 Fällen

Fall	Klinisch bekannter bzw. vermuteter Primärtumor	Immunzytochemie am Nebennierenpunktat			Endgültige klinische Falldiagnose	EL
		positiv	negativ	Interpretation im Originalbefund (ggfs. mit aktuellem Kommentar in Klammern)		
Dringend verdächtige Nebennierenzytologie						
23	Non-Hodgkin-Lymphom	CD 20 CD 45	berEP4 CD 56 TTF-1 Synaptophysin	Non-Hodgkin-Lymphom	Non-Hodgkin-Lymphom	6
Zweifelhafte Nebennierenzytologie						
19	V.a. Magenkarzinom	berEP4	---	Bestätigung einer Metastase	kein Follow-Up	5
22	V.a. Bronchialkarzinom	TTF-1	---	Bronchialkarzinom	kein klinisches Follow-Up, Patient nach 1 Jahr verstorben	5

Tab. 6 (Fortsetzung): Tabellarische Darstellung der immunzytochemischen Untersuchungen an 26 Fällen

3.4 Klinische Diagnostik im Follow-Up

Die klinischen Diagnosen aus dem Follow-Up werden in Abb. 7 dargestellt. Sieben Fälle (4,8%) wurden als Nebennierenrindenadenome bzw. Nebennierenrindenhyperplasie diagnostiziert. 77 Fälle (53,1%) wurden als „Inzidentalom“, was ebenfalls in der Regel einem Nebennierenrindenadenom oder einem hyperplastischen Rindenknoten entspricht, bzw. vereinfachend als gutartige Nebennierenraumforderung diagnostiziert. 56 Fälle (38,6%) waren Nebennierenmetastasen. Zwei Fälle von Raumforderungen (1,4%) blieben letztendlich offen (s. Kap. 3.9), und bei drei Fällen (2,1%) war keine Raumforderung in der Nebennieren nachgewiesen gewesen; hier wurde die Punktion aus anderen Gründen vorgenommen. In einem der drei Fälle wurde eine anatomische Variante der bildgebend unüblich geformten Nebenniere vermutet, und in zwei Fällen wurden die Nebennieren bei Verdacht auf ein Bronchialkarzinom punktiert, um Metastasen auszuschließen. Phäochromozytome oder Nebennierenrindenkarzinome wurden in keinem der Fälle klinisch oder zytologisch diagnostiziert.

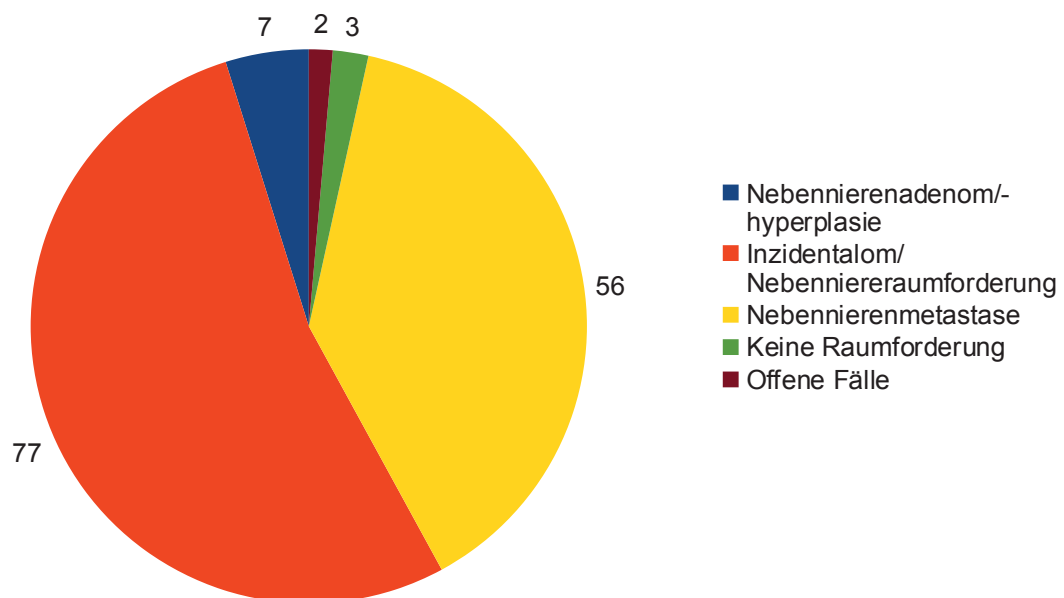


Abb. 7: Kreisdiagramm der Verteilung der klinischen Diagnosen

3.5 Treffsicherheit der zytopathologischen Diagnostik bezogen auf die klinischen Enddiagnosen

Die Korrelationen zwischen den abschließenden Follow-Up-Diagnosen und der zytologischen Diagnostik sind in Tabelle 7 wiedergegeben.

Klinische Diagnose	Zytologische Diagnose					
	Unz.	Negativ	Zweifelhaft	Dring. Verdacht	Positiv	Gesamt
Adenom / Hyperplasie	1	6	0	0	0	7
Inzidentalom/ NN-RF	15	60	2	0	0	77
NN-Metastase	0	1	2	4	49	56
Keine RF	1	2	0	0	0	3
Offene Fälle	1	1	0	0	0	2
Gesamt	18	70	4	4	49	145

Tab. 7: Gegenüberstellung der abschließenden klinischen Follow-Up-Diagnose und der zytologischen Diagnostik von allen 145 Fällen der Studie. Unz. = Unzureichend, Dring. = Dringend, NN = Nebenniere, RF = Raumforderung

Für die Berechnung der Treffsicherheit wurden die drei Gruppen „Adenom / Hyperplasie“, „Inzidentalom / einfache Nebennieren-Raumforderung“ und „Keine Raumforderung“ als klinisch negativ, die Gruppe der Nebennierenmetastasen als klinisch positiv beurteilt. Die beiden offenen Fälle wurden nicht berücksichtigt.

Bei den zytologischen Diagnosen ergeben sich mehrere Möglichkeiten der Zuordnung. Da für die Treffsicherheitsdiagnostik eine definitive Entscheidung als „negativ“ oder „positiv“ notwendig ist, ergeben sich drei Alternativen. Zum einen kann man nur die negativen Diagnosen als „negativ“ rechnen und die zweifelhaften, dringend verdächtigen und positiven Fälle als „positiv“; man könnte aber auch die zweifelhaften Fälle oder sogar die zweifelhaften und die dringend verdächtigen Fälle als „negativ“ werten. „Unzureichend“ beurteilte Fälle gehen definitionsgemäß in die Treffsicherheitsberechnung nicht ein.

Zur Verfügung standen hier somit von den 145 Fällen noch 126, da alle 18 „unzureichenden“ Fälle und der zweite offen gebliebene Fall, der „negativ“ eingestuft worden war, wegfallen (Tabelle 8).

Klinische Diagnose	Zytologische Diagnose					
	Unz.	Negativ	Zweifelhaft	Dring. Verdacht	Positiv	Gesamt
Adenom / Hyperplasie		6	0	0	0	6
Inzidentalom/ NN-RF		60	2	0	0	62
NN-Metastase		1	2	4	49	56
Keine RF		2	0	0	0	2
Offene Fälle						
Gesamt		69	4	4	49	126

Tab. 8: Gegenüberstellung der abschließenden klinischen Follow-Up-Diagnose und der zytologischen Diagnostik von denjenigen 126 Fällen, die in die Treffsicherheitsdiagnostik eingehen. Unz. = Unzureichend, Dring. = Dringend, NN = Nebenniere, RF = Raumforderung

Es ergeben sich folgende drei Berechnungsalternativen zu Sensitivität, Spezifität und Treffsicherheit:

Kategorisierung nur der negativen Fälle als „negativ“

Werden nur die negativ diagnostizierten Fälle als „negativ“ angesehen, die zweifelhaften, dringend verdächtigen und positiven als „positiv“, so ergibt sich eine Sensitivität der zytologischen Diagnostik von 98,2% (55/56), eine Spezifität von 97,1% (68/70) und eine Treffsicherheit von 97,6% (123/126).

Kategorisierung der negativen und der zweifelhaften Fälle als „negativ“

Werden neben den negativen Fällen auch die zweifelhaften als „negativ“ gewertet, die dringend verdächtigen und die positiven hingegen als „positiv“, so berechnet sich die Sensitivität der zytologischen Diagnostik als 94,6% (53/56), die Spezifität als 100% (70/70) und die Treffsicherheit als 97,6% (123/126).

Kategorisierung der negativen, der zweifelhaften und der dringend verdächtigen Fälle als „negativ“

Werden alle nicht-positiven Diagnosen als „negativ“ gewertet und nur die positiven als „positiv“, so liegt die Sensitivität bei 87,5% (49/56), die Spezifität weiterhin bei 100% (70/70) und die Treffsicherheit bei 94,4% (119/126).

3.6 Treffsicherheit der zytopathologischen Diagnostik bezogen auf histologische Diagnosen

In 91 der 145 Fälle (62,8%) gab es zusätzlich auch einen zeitnahen histologischen Nebennierenbefund. Davon wiederum entsprachen 37 Fälle (40,7%) einer normalen Nebennierenhistologie. In 12 Fällen (13,2%) wurden ein Adenom bzw. eine gutartige Raumforderung der Nebenniere diagnostiziert. Maligne Veränderungen wurden in 42 Fällen (46,1%) festgestellt (Abb. 8.).

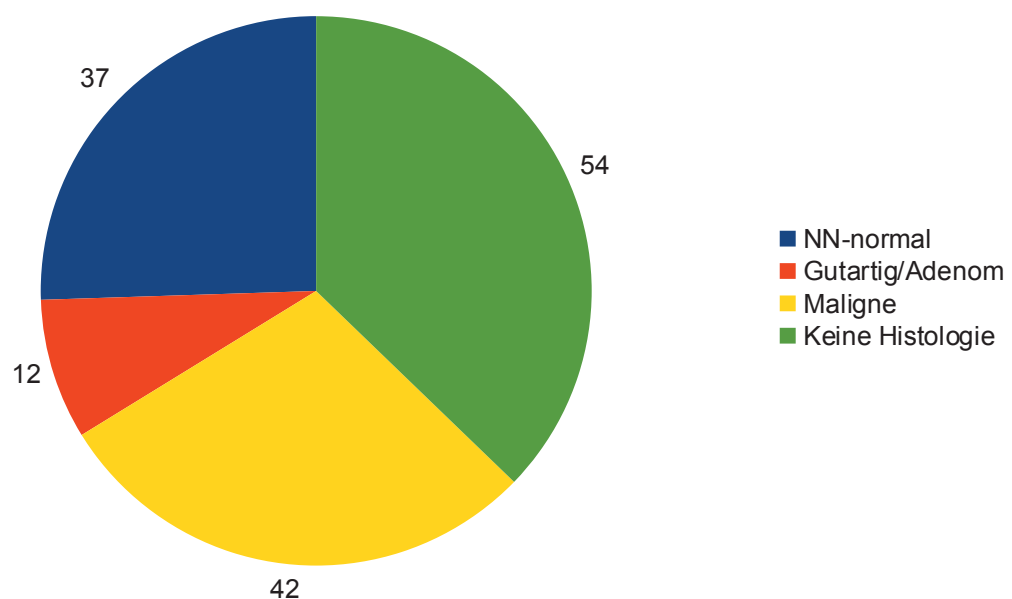


Abb. 8: Kreisdiagramm der Verteilung der histologischen Diagnosen

Die Korrelationen zwischen den histologischen Diagnosen und der zytologischen Diagnostik sind in Tabelle 9 dargestellt.

Histologische Diagnose	Zytologische Diagnose					
	Unz.	Negativ	Zweifelhaft	Dring. Verdacht	Positiv	Gesamt
Normales Nebennierengewebe	7	28	2	0	0	37
Adenom / gutartige Raumforderung	3	9	0	0	0	12
Malignität	0	1	0	3	38	42
Keine Histologie	8	32	2	1	11	54
Gesamt	18	70	4	4	49	145

Tab. 9: Gegenüberstellung der histologischen und der zytologischen Diagnostik von allen 145 Fällen der Studie. Unz. = Unzureichend, Dring. = Dringender

Für die Berechnung der Treffsicherheit wurden die beiden Gruppen „Normales Nebennierengewebe“ bzw. „Adenom / gutartige Raumforderung“ als negativ, die Gruppe der malignen Diagnosen als positiv beurteilt; die zytologischen Diagnosen wurden analog zur Vorgehensweise in Kapitel 3.5 in die Berechnungen eingebracht. Zur Verfügung standen hierfür von den 145 Fällen noch 81, da alle 18 zytologisch unzureichenden Fälle und alle 46 Fälle mit zureichender Zytologie, die über keine Histologie verfügten, herausgenommen werden mussten (Tabelle 10).

Histologische Diagnose	Zytologische Diagnose					
	Unz.	Negativ	Zweifelhaft	Dring. Verdacht	Positiv	Gesamt
Normales Nebennierengewebe		28	2	0	0	30
Adenom / gutartige Raumforderung		9	0	0	0	9
Malignität		1	0	3	38	42
Keine Histologie						
Gesamt		38	2	3	38	81

Tab. 10: Gegenüberstellung der histologischen und der zytologischen Diagnostik von denjenigen 81 Fällen der Studie, die in die Treffsicherheitsberechnung eingehen. Unz. = Unzureichend, Dring. = Dringender

Es resultieren auch hier drei Berechnungsalternativen zu Sensitivität, Spezifität und Treffsicherheit, basierend auf unterschiedlicher Kategorisierung.

Kategorisierung nur der negativen Fälle als „negativ“

Werden nur die negativ diagnostizierten Fälle als „negativ“ gerechnet, die zweifelhaften, dringend verdächtigen und positiven hingegen als „positiv“, so liegt die Sensitivität der zytologischen Diagnostik bei 97,6% (41/42), die Spezifität bei 94,9% (37/39) und die Treffsicherheit bei 96,3% (78/81).

Kategorisierung der negativen und der zweifelhaften Fälle als „negativ“

Werden neben den negativen Fällen auch die zweifelhaften als „negativ“ akzeptiert und die dringend verdächtigen und die positiven als „positiv“, so beträgt die Sensitivität der zytologischen Diagnostik 97,6% (41/42), die Spezifität 100% (39/39) und die Treffsicherheit 98,8% (80/81).

Kategorisierung der negativen, der zweifelhaften und der dringend verdächtigen Fälle als „negativ“

Werden alle nicht-positiven Diagnosen als „negativ“ gewertet und nur die positiven als „positiv“, so berechnet sich die Sensitivität als 90,5% (38/42), die Spezifität weiterhin als 100% (39/39) und die Treffsicherheit als 95,1% (77/81).

3.7 Korrelation der zytologischen Befunde mit den Evidenzleveln

Die klinischen Daten wurden weiterhin anhand der Evidenzlevel ausgewertet. Das Ergebnis wurde in Tabelle 11 zusammengefasst.

Der Großteil der Fälle, nämlich 90 (62,1%), ließen sich erfreulicherweise der höchsten Kategorie (EL 6) zuordnen. Einem EL 5 entsprachen mit 45 (31,0%) die meisten anderen Fälle. Hieraus lässt sich ableiten, dass die zytologischen Diagnosen in hohem Maße als abgesichert gelten dürften, was die Aussagekraft der ermittelten Daten unterstreicht. Bei den drei Fällen des EL3 erfolgte nach einer bestimmten Zeit eine erneute zytologische Untersuchung, um den ersten Befund als Follow-up zu bestätigen.

Evidenzlevel	Zytologische Diagnose					
	Unz.	Negativ	Zweifelhaft	Dring. Verdacht	Positiv	Gesamt
EL 1	0	3	1	0	0	4
EL 2	0	0	0	0	0	0
EL 3	1	2	0	0	0	3
EL4	0	3	0	0	0	3
EL 5	8	24	1	1	11	45
EL 6	9	38	2	3	38	90
Gesamt	18	70	4	4	49	145

Tab. 11: Gegenüberstellung der Evidenzlevel und der zytologischen Diagnostik von allen 145 Fällen der Studie. Unz. = Unzureichend, Dring. = Dringend, EL = Evidenzlevel.

3.8 Lokalisation der Primärtumoren

Die Häufigkeit der vorgekommenen Primärtumoren der Nebennierenmetastasen in unserer Studie ist in Tabelle 12 dargestellt und in Abbildung 9 in Balkendiagrammen wiedergegeben.

Insgesamt waren die große Mehrzahl der 56 klinisch positiven Fälle Karzinommetastasen (n = 53, 94,6%), davon wiederum die meisten von primären Lungenkarzinomen (n = 42, 75,0%), gefolgt von einzelnen Metastasen anderer Karzinome (n = 8, 14,3%). Drei weitere Fälle von Karzinomen (5,4%) blieben unaufgeklärt (CUP-Syndrom); auch eine immunzytochemische Typisierung war aufgrund fehlender typischer Markerexpression nicht möglich.

In zwei Fällen ergab sich eine Nebennieren-Beteiligung bei malignem Lymphom (3,6%), und ein Fall schließlich ging auf ein metastasiertes malignes Melanom zurück (1,8%).

Primärtumor	Anzahl der Patienten
Karzinom	53
Bronchialkarzinom	42
Kolonkarzinom	2
Nierenkarzinom	2
Magenkarzinom	1
Mammakarzinom	1
Rektumkarzinom	1
Urothelkarzinom	1
CUP-Syndrom	3
Malignes Lymphom	2
Malignes Melanom	1

Tab. 12: Abschließende klinische und morphologische Zuordnung der 56 Fälle mit malignen Tumoren in der Nebenniere zu Primärtumoren. CUP = *Cancer of unknown primary*.

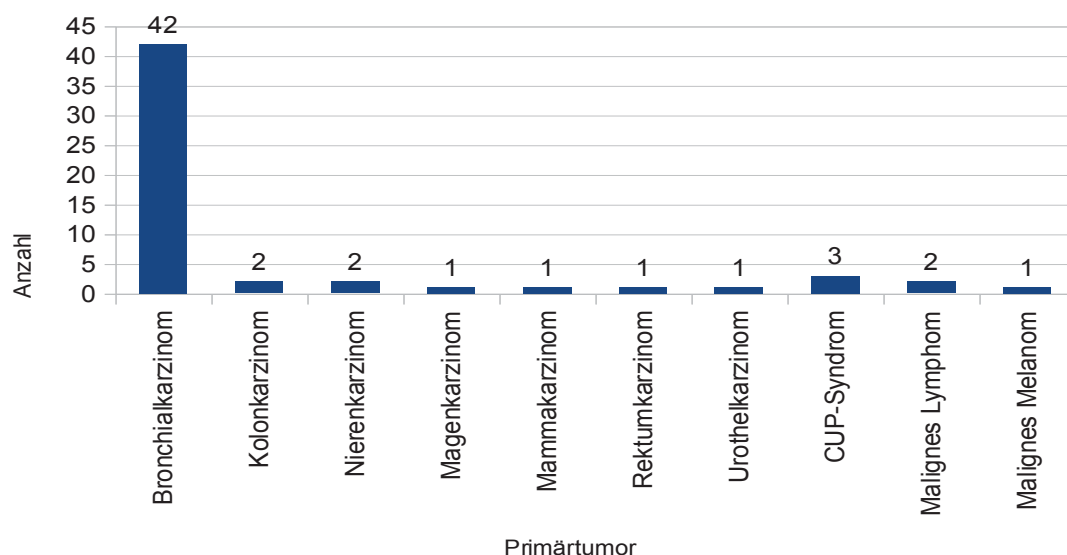


Abb. 9: Graphische Darstellung der abschließenden klinischen und morphologischen Zuordnung der 56 Fälle mit malignen Tumoren in der Nebenniere zu Primärtumoren. CUP = *Cancer of unknown primary*.

Bei 14 der 26 Fälle (53,8%), in denen ergänzend immunhistochemische Untersuchungen durchgeführt wurden, nämlich den Fällen 2, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 17, 19, 21, 22 und 23, ergab sich eine deutliche und eindeutig interpretierbare Reaktion mit den immunzytochemischen Markern. Das Immunprofil der übrigen 12 Fälle (46,2%) eröffnete zum Teil mehrere mögliche Differentialdiagnosen, die im Befund diskutiert wurden.

3.9 Offene Fälle

Bei der Auswertung der Daten blieben zwei Fälle offen.

Beim ersten Fall lag bei einer Patientin mit einem kleinzelligen Bronchialkarzinom. Bei der Erstdiagnose des Tumors im Juni 2007 bestand eine große Nebennierenraumforderung von 49 mm x 29 mm. Zytologisch waren im Feinnadelpunktat der Nebennierenraumforderung keine Tumorzellen zu erkennen. Im Oktober 2010 wurde ein Follow-up gemacht, und die Nebennierenraumforderung war größenidentisch zum Befund im Jahr 2007. Die Frage, ob es sich tatsächlich um ein Nebennierenrindenadenom oder eine Nebennierenmetastase des Bronchialkarzinoms handelte, blieb klinisch-bildgebend offen. Eine weitere morphologische Abklärung durch Zytologie oder Histologie wurde nicht vorgenommen.

Beim zweiten Fall handelte es sich um eine Patientin, bei der klinisch eine rezidivierende Pankreatitis mit Zystenbildung diagnostiziert wurde. In der Zytopathologie wurde ein Feinnadelpunktat einer Nebennierenraumforderung nicht dokumentierter Größe untersucht und als unzureichend klassifiziert, da kaum Zellen aus der Nebenniere und keine anderweitig verdächtigen Zellen zu erkennen waren. Eine weitere morphologische Abklärung erfolgte nicht, so dass auch dieser Fall offen blieb.

3.10 Diagnostisch diskrepante Fälle

Aus der oben dargestellten Tabelle 7 (vgl. Kapitel 3.5) geht hervor, dass von den Punktaten der 87 klinisch geklärten gutartigen Fälle 68 als negativ und 17 als un-

zureichend diagnostiziert wurden; zwei Fälle wurden als „zweifelhaft“ eingestuft. Dies entspricht 2,3%, bezogen auf alle 87 Punktate, bzw. 2,9%, wenn man die 70 zytologisch zureichenden Punktate zugrunde legt. Von den 56 klinisch geklärten positiven Fällen wurde nur einer als negativ diagnostiziert (1,8%). Insgesamt liegen somit drei klinisch diskrepante Fälle vor.

Bei dem ersten der beiden zytologisch zweifelhaften, klinisch negativen Fälle aus dem Jahr 2007 wurden zwar wenig „abnorme Zellen“ identifiziert, beim klinischen Follow-up aber ließ sich keine malignes Geschehen feststellen und die Raumforderung wurde als gutartig beurteilt. Es wurde unsererseits über eine Anfrage beim Einwohnermeldeamt 2014 ermittelt, dass der Patient noch am Leben war, was im Grunde ein sieben Jahre zuvor schon metastasiertes Malignom ausschließt.

Bei dem zweiten zweifelhaften Fall, bei dem ein Pankreaskopfkarzinom bekannt war, ließen sich zytologisch keine eindeutigen Tumorzellen nachweisen; aufgrund der klinischen Gesamtkonstellation und der schlechten Prognose des bald danach verstorbenen Patienten wurde keine weitere klinische Klärung des Charakters der Nebennierenraumforderung mehr vorgenommen. Klinisch ging man aber nicht von einer Metastasierung aus.

Bei dem klinisch positiven Fall, der negativ beurteilt wurde, handelte es sich um eine Patientin, bei der im Januar 2009 ein nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom mit vier Hirnmetastasen sowie Nebennierenmetastasen beidseits diagnostiziert wurde. Im Feinnadelpunktat der Nebenniere waren zytologisch aber keine Tumorzellen zu erkennen, so dass das Punktat als tumorfrei (= negativ) befundet wurde. Eine nochmalige Durchsicht bestätigte dieses Diagnose, so dass hier ein „*Sampling Error*“ vorliegt, d.h. der Tumor vom Kliniker im Aspirat nicht erfasst wurde.

Alle anderen 55 Fälle wurden als mindestens zweifelhaft eingestuft, die meisten dabei (n = 49, 87,5%) als positiv.

4. Diskussion

4.1 Raumforderungen der Nebennieren: Ein abklärungsnotwendiger Befund

In der Nebenniere kommen sowohl gutartige als auch bösartige Raumforderungen häufig vor. Mit der Entwicklung von modernen bildgebenden Verfahren wie Ultraschall, CT und MRT ist der Zahl der entdeckten Nebennierenraumforderungen in den letzten Jahrzehnten gestiegen. Heute weiß man, dass in der Allgemeinbevölkerung Nebennierenraumforderungen selbst von mehr als 1 cm Größe relativ verbreitet sind: Sie werden bei 1-3% der Patienten bei einer abdominalen CT bzw. in 2-9% der Bevölkerung bei der Autopsie entdeckt (Chapuis et al. 2001, Herrera et al. 1991, Nishikawa et al. 2002, Wu et al. 1998).

Lumachi et al. (2003) hat Zahlenangaben über den Anteil von malignen Fällen bei Nebennierenraumforderungen aus der Literatur zusammengefasst (Tabelle 13). Die Werte variieren dabei zwischen 3,5% und 34,1%, der Durchschnittswert aller Studien lag, bezogen auf insgesamt gut 3000 Fälle, bei 8,2%.

Autor	Zahl der Läsionen	Zahl und Prozentsatz maligner Läsionen	
Kasperlik-Zaluska et al. 1998	85	29	34,1
Favia et al. 2000	68	20	29,4
Luton et al. 2000	88	14	15,9
Mantero et al. 2000	380	47	12,4
Chapuis et al. 2001	106	10	9,4
Proye et al. 1998	103	9	8,7
Nishikawa et al. 2002	2106	118	5,6
Murai et al. 1999	59	3	5,1
Bastounis et al. 1997	86	3	3,5
Gesamt	3081	253	8,2

Tab. 13: Risiko für Malignität bei einer endokrin nicht aktiven Nebennierenraumforderung (Lumachi et al. 2003)

Auch wenn auf die Gesamtbevölkerung bezogen also nur in gut 8% der Fälle einer Nebennierenraumforderung maligne Tumoren zugrunde liegen, so sind andererseits etwa 75% von bei Patienten, bei denen ein maligner Tumor bekannt ist, Metastasen (Martinez et al. 2014). Sie stammen meistens von Karzinomen aus der Lunge, der Mamma, dem Magen oder den Nieren, aber auch von malignen Melanomen bzw. kommen im Rahmen eines Organbefalls bei malignen Lymphomen vor (Kuruba und Gallagher 2008, Martinez et al. 2014). Bei immerhin etwa 25% der Patienten aber, die einen malignen Tumor und eine Nebennierenraumforderung haben, liegt eine anderweitige Ursache für den Nebennierenprozess vor, so dass man nicht generell von einer Nebennierenbeteiligung durch das Malignom und damit von einer inkurablen, palliativen M1-Situation ausgehen kann.

Ruft man sich in Erinnerung, dass die Nebenniere das am vierthäufigsten von Metastasen betroffene Organ des Körpers ist (Favia et al. 2000), so ist es von enormer Wichtigkeit, eine genaue Klärung der Dignität und Ätiologie jeglicher Raumforderung in der Nebenniere vorzunehmen. Letzten Endes lässt sich dabei Malignität nur mit den Methoden der Pathologie wirklich beweisen, also durch eine histologische oder eine zytologische Untersuchung einer repräsentativen Probe. Die in dieser Studie angewandte Zytodiagnostik liefert hierbei mit hoher Treffsicherheit wesentliche und therapeutisch umsetzbare diagnostische Informationen. Unabhängig von methodenimmanenten Limitationen, die unten besprochen werden, ist sie der bildgebenden Diagnostik in ihrer Aussagekraft überlegen. Gleiches gilt für den Vergleich der Pathologie mit der Labordiagnostik. Auch durch diese ist keine Unterscheidung zwischen malignen und benignen Nebennierenraumforderungen möglich. Die Labordiagnostik kann zwar Information über die Hormonaktivität eines Tumors liefern, was möglicherweise gegen Metastasen spricht, aber keine Nebennieren-eigenen Tumoren ausschließt.

Dennoch sind, gerade auch zur Planung und Durchführung diagnostischer Eingriffe an der Nebenniere zuvor gewonnene bildgebende Erkenntnisse absolut essentiell, so dass ihr Stellenwert im Folgenden besprochen werden soll.

4.2 Stellenwert der bildgebenden Verfahren bei der Diagnostik von Nebennierenraumforderungen

Durch die vielfältigen Entwicklungen in der Bildgebung, was die Erarbeitung und Perfektionierung der Schnittbildverfahren betrifft, haben sich die diagnostischen Möglichkeiten der radiologischen Fächer in der Differentialdiagnostik von Nebennierenraumforderungen deutlich verbessert. Dabei ist die CT aufgrund ihrer hohen räumlichen Auflösung die wichtigste Methode der Nebennieren-Bildgebung (Kies et al. 2010), bei bestimmten Fragestellungen ergänzt um die MRT und nuklearmedizinische Methoden.

Zunächst soll aber auf den Ultraschall eingegangen werden. Da er im Unterschied zu CT und MRT auch von Allgemeinärzten und Internisten durchgeführt werden kann, repräsentiert er eine Art Screening-Methode; bei jeder Ultraschall-Untersuchung des Oberbauches (Leber, Pankreas, Gallenblase und -wege etc.) wird auch die Nieren-/Nebennierenregion mit untersucht und damit eine Beurteilung der Nebennieren vorgenommen. Heute geht man davon aus, dass man mit Ultraschall ca. 96% aller Nebennierenraumforderungen unter 2 cm Größe und praktisch alle über 2 cm Größe detektieren kann (Sharma et al. 2010), dass aber die Zuordnung der Läsionen zu definierten Entitäten nur eingeschränkt möglich ist (Ilias et al. 2007, Trojan et al. 2002).

Die Größe der Raumforderung ist dabei im Grunde der einfachste Parameter, der sonographisch verlässlich erhoben werden kann. In einer Zusammenstellung schon aus dem Jahr 1999 wurde darauf hingewiesen, dass 90%-95% der Fälle mit Läsionen von mehr als 3 cm Größe maligne seien und 78%-87% der kleineren benigne (Porte et al. 1999). Da andererseits auch gutartige Raumforderungen mit Durchmesser von > 5 cm und maligne Raumforderungen mit Durchmesser von < 2 cm berichtet worden sind (Gross et al. 1995, Khafagi et al. 1991, Lee et al. 1991, Luton et al. 2000, van Erkel et al. 1994), bleibt die Größe der Läsion somit ein nicht sehr verlässlicher Prädiktor für die Vorhersage der biologischen Dignität. Heute wird (vgl. auch unten stehende Tabelle 14) eine Größe von > 4 cm allgemein malignitätsverdächtig angesehen. In einer neueren Arbeit wurde auch die erhaltene Außenkontur der Läsion als sonographischer Parameter erprobt; die Spezifität wurde hier mit 85,7% angegeben (Eloubeidi et al. 2010).

In der konventionellen CT, also ohne Verwendung von Kontrastmitteln, ist bereits

eine Aussage über die Dignität und Zuordnung von Nebennierenraumforderungen möglich. Gerade der hohe Lipidgehalt in Nebennierenrindenadenomen lässt sich hier diagnostisch nutzen. Zunächst wurde als Grenzwert 0 Hounsfield-Einheiten (HU) angegeben, was mit einer Sensitivität von zwar nur 47%, aber einer Spezifität von 100% verbunden war (Lee et al. 1991). In einer späteren Meta-Analyse verschiedener Arbeiten ergab sich als besserer Grenzwert 10 HU, bei dem von einer Sensitivität von 71% und einer immer noch sehr hohen Spezifität von 98% ausgegangen werden kann (Boland et al. 1998). Außerdem wird bei Verdacht auf ein Nebennierenrindenadenom ein Vergleich einer CT-Untersuchung ohne Kontrastmittel mit einer CT-Untersuchung mit Kontrastmittel und prozentualer Berechnung des Kontrastmittel-*Washout* zu mehreren definierten Zeitpunkten (z.B. nach 60 Sekunden und 15 Minuten) vorgenommen (Sharma et al. 2010). Auf diese Weise ließ sich eine Sensitivität bei der Erkennung von Nebennierenrindenadenomen von 98% und eine Spezifität von 92% erbringen (Dunnick und Korobkin 2002, Sahdev und Reznick 2004). Auch nach der neueren Literatur (vgl. Mc Dermott et al. 2014) handelt es sich um ein noch aktuelles Verfahren, wobei immer wieder unterschiedliche Spezifikationen zur Verbesserung der Treffsicherheit entwickelt worden sind.

Auch in der MRT wird der üblicherweise hohe Lipidgehalt von Nebennierenrindenadenomen diagnostisch genutzt. Während auf klassischen T1- bzw. T2-gewichteten MRT-Bildern die Signalintensität der Adenome derjenigen von normalem Lebergewebe gleicht, lassen sich über die Methode des *Chemical Shift Imaging* (CSI) Bilder generieren, die für Adenome eine um mindestens 30% geringere Signalstärke bei *Out-of-phase*-Bildern im Vergleich zu *In-phase*-Bildern aufweisen (Sharma et al. 2010). Bei geeigneter Parameterwahl gelingt die Diagnose von Nebennierenrindenadenomen mit einer Sensitivität von 78% (Mayo-Smith et al. 2001) und einer Spezifität von 100% (Ilias et al. 2007); nicht erkannt werden dabei offenbar nur die lipidärmeren Adenome.

Schnittbildverfahren sind aber nicht nur in der Adenomdiagnostik, sondern auch in der Diagnostik von malignitätsverdächtigen Läsionen üblich und sinnvoll (Herr et al. 2014, Lattin et al. 2014). Als suspekt gelten dabei heute aus radiologischer Sicht (Berland et al. 2010) Raumforderungen, die im CT

- bei einer Größe von < 4 cm nicht die Kriterien eines Adenoms oder auch eines Myelolipoms klar erfüllen und

- gegenüber Voraufnahmen eine Wachstumstendenz zeigen oder
- Nekrosen aufweisen, unscharf begrenzt sind bzw. ein heterogenes Dichtemuster zeigen, oder
- > 4 cm groß sind.

Die gewählte Grenze von 4 cm geht dabei auf eine CT-Untersuchung an über 1000 Fällen von Nebennierenraumforderungen zurück, bei der sich bei diesem Grenzwert für die Entdeckung einer malignen Raumforderung eine hohe Sensitivität von 93% ergeben hatte, wenn auch bei einer Spezifität von nur 42% (Mantero et al. 2000). Im Vergleich zu Messungen nach Operation wurde dabei darauf hingewiesen, dass in der CT die Größe von Nebennierenraumforderungen eher unterschätzt wird (Fajardo et al. 2004). Die Angaben zur Sensitivität der CT bei der Detektion von Metastasen liegen im Literaturdurchschnitt bei ca. 75% (Boland et al. 1997, Miyake et al. 1995, Proye et al. 1998).

Aufgrund ihres unterschiedlichen *Wash-Out*-Verhaltens lässt sich eine Nebennierenmetastase von einem Nebennierenrindenadenom in der CT mit einer Spezifität von 97% abgrenzen (Dunnick und Korobkin 2002). Vom Bild her treten dabei Inhomogenitäten zutage, die auf einen regional unterschiedlichen Lipidgehalt in den Metastasen zurückgeführt wurden.

In der *Chemical-Shift*-MRT war im Vergleich des Signals in der Nebennierenraumforderung mit dem in der Milz eine Identifizierung von Nebennierenmetastasen mit einer Sensitivität von 78% und einer Spezifität von 100% möglich (Lockhart et al. 2002). Eine andere Studie ermittelte für die MRT nach Kontrastmittelgabe eine Sensitivität von 91%-93% und eine Spezifität von 90%-95%, bezogen auf die von drei Untersuchern unabhängig voneinander vorgenommene Interpretation der Bilder; in der Kappa-Statistik nach Cohen ergab sich hier ein Wert von $\kappa = 0,87$, der auf hohe Übereinstimmung deutet (Boraschi et al. 1999).

Ergänzend sind auch die beiden nuklearmedizinischen Verfahren der Positronenemissionstomographie (PET) und der PET-CT zur Identifikation von Metastasen im Einsatz. Hierbei wird ^{18}F -Fluorodesoxyglukose (FDG) als radioaktives Nuklid mit dem Ziel verwendet, besonders stoffwechselaktive Prozesse zu detektieren. Bei Wahl geeigneter Parameter erreicht man eine Sensitivität in der Unterscheidung gutartiger und bösartiger Nebennierenprozesse von 93%-100% und eine Spezifität

von 90%-100% (Kumar et al. 2004, Metser et al. 2006, Chong et al. 2006, Ilias et al. 2007, Boland et al. 2009). Falsch-positive Resultate können dabei sowohl auf ungewöhnlich stoffwechselaktive Adenome, als auch auf Infektionen oder Entzündungen zurückgehen (Chong et al. 2006). Falsch negative Interpretationen können bei zu kleinen Prozessen (< 10 mm) oder bei stärkeren Einblutungen oder Nekrosen vorkommen; außerdem gelten einige Tumoren wie Karzinoide und bronchioloalveoläre Lungenkarzinome als nicht FDG-affin (Chong et al. 2006). In der nuklearmedizinischen Diagnostik von Phäochromozytomen kommt auch die *Single Photon Emissions-CT* mit ^{131}J oder ^{123}J -Metaiodobenzylguanin (MIBG) zum Einsatz, die nur eingeschränkt sensitiv ist, aber als hochspezifisch gilt (Tenenbaum et al. 1995, van der Harst et al. 2001). Die Sensitivität wurde mit 83%-100% und die Spezifität mit 95%-100% angegeben (Mayo-Smith et al. 2001); diese Daten werden auch aktuell noch als valide akzeptiert (Kies et al. 2010).

Gängige Variable in der bildgebenden Nebennierendiagnostik, die sich aus den genannten und weiteren Studien ableiten, sind in Tabelle 14 zusammengefasst (Ilias et al. 2007). Sie zeigt, wie sich bildgebend sehr sinnvolle und klinisch weiterhelfende Unterscheidungen erbringen lassen, welche in vielen Fällen eine ausreichend sichere Klärung einer Nebennierenraumforderung möglich machen. Andererseits werden die Unterscheidungsmerkmale in der Originalüberschrift der Tabelle als „Non-specific findings“ bezeichnet, so dass man sie nicht verallgemeinern sollte. Eine gängige Empfehlung des *American College of Radiologists* (Berland et al. 2010) zum diagnostischen Ablauf ist in Abbildung 10 als Flussdiagramm dargestellt. Dieses soll hier lediglich die Vielfalt der Fallunterscheidungen visualisieren, die dort berücksichtigt wurden.

	Benign mass	Malignant tumour (primary adrenal carcinoma or metastasis)
Size	< 4 cm	> 4 cm
Shape/margins	Round/smooth	Thick/irregular
Homogeneity CT or MRI	Homogeneous	Heterogenous
Lipid content	High (except lipid-poor adenomas)	Low
Growth rate	Slow	Rapid
CT density	< 10 HU (lipid-rich adenomas) > 10 HU (lipid-poor adenomas)	> 10 HU
CT enhancement after contrast administration	Early enhancement and early washout	Variable enhancement with slow washout
% Absolute enhancement washout (AEW) ^a	> 60%	< 60%
% Relative enhancement washout (REW) ^b	> 40%	< 40%
MRI signal on T2-weighted sequences	Low	High
CSI signal loss on out-of-phase	> 30%	< 30%
Adreno-splenic ratio (ASR) ^c	< 70%	> 70%
Signal intensity index (SII) signal loss ^d	> 5%	< 5%

Tab. 14: Bildgebende Befunde zur Unterscheidung von gutartigen und bösartigen Nebennierenläsionen („Non-specific findings of anatomical imaging that may help in differentiating benign from malignant adrenal masses“) (Ilias et al. 2007)

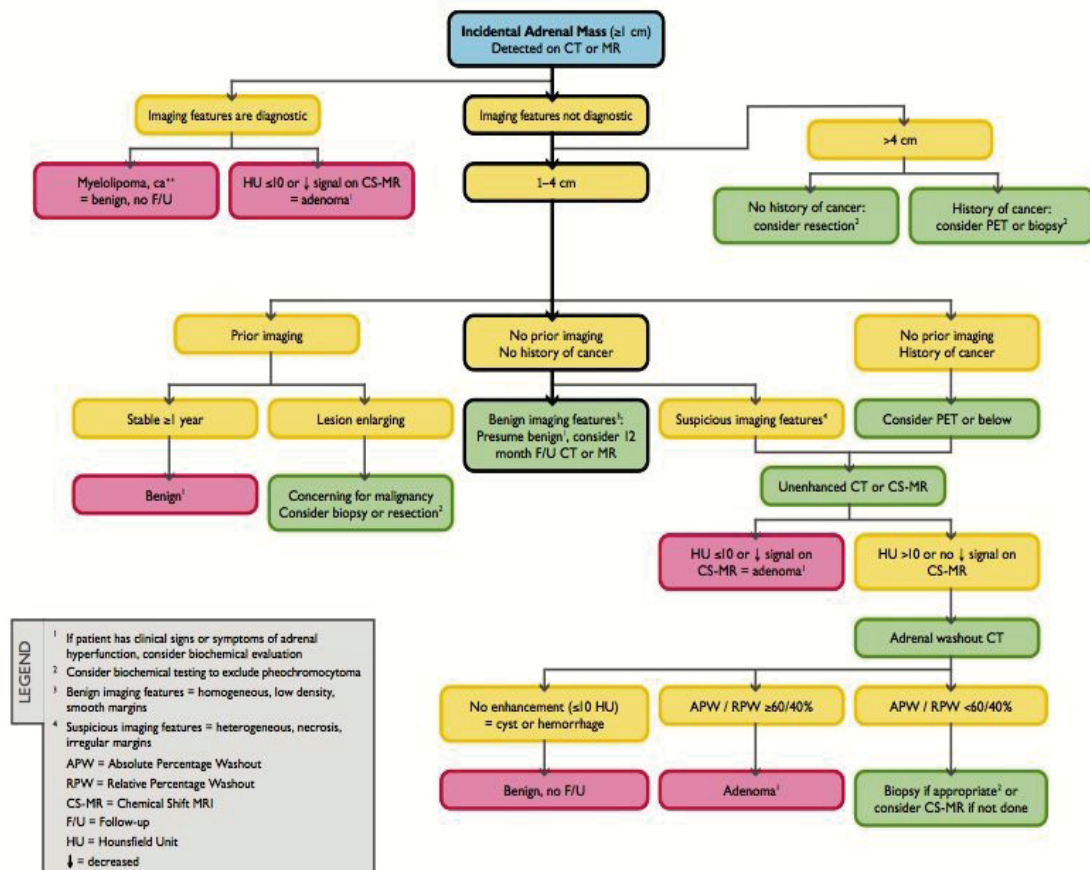


Abb. 10: Flussdiagramm des *American College of Radiologists* zur Wahl eines oder mehrerer bildgebender Verfahren in der Nebennierendagnostik in Abhängigkeit von Klinik und vorheriger Bildgebung (Berland et al. 2010)

Dennoch lassen sich radiologisch nicht alle Raumforderungen der Nebenniere klassifizieren. Als allgemeine „Faustregel“ wird angegeben, dass bei CT-Untersuchungen die Falsch-Negativ- und die Falsch-Positiv-Raten bei der Unterscheidung von gutartigen und bösartigen Nebennierenläsionen letztendlich bei jeweils ca. 10% lägen (Martínez et al. 2014, Bodtger et al. 2009). In einer anderen aktuellen Arbeit wird für Patienten mit bekanntem Tumorleiden gefolgert, dass bei ihnen so lange an Metastasen gedacht werden müsse, wie keine definitive Diagnose einer benignen Läsion erbracht sei (*„In a patient with a known malignancy, metastases should be considered unless a definitive diagnosis of a benign lesion can be made.“*) (Lattin et al. 2014).

Hieraus wiederum leiten sich in der Einleitung bereits genannten Indikationen für die Gewinnung von Material für die Pathologie ab, insbesondere bei klinischem

CUP-Syndrom, zur Stadienbestimmung bei einem bekannten Primärtumor, zur Abklärung eines eventuellen Zweitmalignoms und in allen bildgebend unklaren Fällen. Eine konkrete Aufstellung, wie sich diese Indikationen verteilen, gibt leider keine der Arbeiten aus der Literatur. Am genauesten sind die Angaben von Eloubeidi et al. (2010), bei denen bei 55 Nebennierenpunktaten mit bekannter klinischer Konstellation nur in vier Fällen kein maligner Tumor an anderer Stelle bekannt war (7,3%).

4.3 Stellenwert der Feinnadelpunktion bei der Diagnostik von Nebennierenraumforderungen

Die Zytodiagnostik von Feinnadelpunktaten (FNA) der Nebennieren ist eine wichtige Methode in der Diagnostik von Nebennierenraumforderungen geworden, offenbar unabhängig davon, ob sie als perkutane oder als endosonographische Punktion durchgeführt wird. Beide Methoden sind in der klinischen Medizin in Gebrauch, wobei die transkutane Punktion in die Zuständigkeit der Radiologischen Diagnostiker und die endosonographische Punktion in den Arbeitsbereich der Gastroenterologen fällt.

Ein Vorteil der endosonographischen Methode ist die offenbar geringere Nebenwirkungsrate, auf die in der Einleitung bereits hingewiesen wurde. Bei der EUS-FNA-Biopsie wurden nämlich kaum Komplikationen berichtet, höchstens Beschwerden, die ohnehin bei endoskopischen Eingriffen im Allgemeinen auftreten können (Eloubeidi et al. 2003, Nirag et al. 2004, Wiersema et al. 1997). Ein anderer Vorteil wird darin gesehen, dass man noch während des Punktionsvorganges dynamische Bilder erzeugen kann und so präzisere Zugänge in die Läsion erreichen kann (Jhala et al. 2002, Jhala et al. 2003). Aus dem Blickwinkel der Zytopathologie ist allerdings keine Arbeit bekannt, die sich mit der Frage systematisch befasst hat, ob eine der beiden Punktionsmethoden technisch bessere, also beispielsweise zellreichere oder morphologisch klarer interpretierbare Ergebnisse liefert. Vielmehr wird dort derzeit diskutiert, inwieweit man durch Modifikation der Zellgewinnung zu technisch optimierten Präparaten gelangen kann, z.B. basierend auf der Frage, ob man nach Erreichen der Läsion mit der Punktionsnadel lieber aspirieren, also aktiv ansaugen soll, oder lieber passiv nur durch das Vor- und Rückwärts- bzw. Seitwärtsbewegen der Nadel Zellen gewinnen soll (vgl. Misra et al. 2015).

4.3.1 Treffsicherheit der Nebennierenzytologie

Im Vergleich zu den radiologischen Interpretationen von Sonographie, CT oder MRT erreicht man mit der FNA deutlich höhere Treffsicherheiten. In Tabelle 15 sind die wesentlichen Daten aus der Literatur der konventionellen, also sich rein auf Routinefärbungen stützenden Zytologie zusammengefasst.

Insgesamt zeigen die Arbeiten eine sehr gute Treffsicherheit der Nebennierenzytologie. Dennoch können manche Fälle schwierig oder nicht lösbar sein. Die Erfahrungen am Schwerpunkt Cytopathologie in Düsseldorf zeigen, dass man sich hier am ehesten mit der Unterscheidung zwischen den manchmal relativ polymorphen Zellen eines Nebennierenrindenadenoms und eines relativ gut differenzierten Adenokarzinoms schwertut. Probleme anderer diagnostischer Gruppen wurden vor einiger Zeit tabellarisch zusammengefasst und stellten sich heterogen dar. Einige wichtige Beispiele aus der Zusammenstellung sind die Abgrenzung von nebenniereneigenen Prozessen gegenüber Metastasen von Nierenzellkarzinomen, von entdifferenzierten seltenen „Nicht-Karzinomen“ (Osteosarkom, Lymphom) gegenüber den wesentlich häufigeren gering differenzierten Karzinomen oder von Zellen bzw. Läsionen der Leber wie z.B. einem Adenom oder einer fokalen nodulären Hyperplasie, die im Stichkanal mit erfasst werden können, gegenüber nebenniereneigenen Läsionen (Agustin et al. 1999).

Unsere eigenen Ergebnisse zur Treffsicherheit der Nebennierenzytologie gehen auf eine relativ hohe Zahl von untersuchten und klinisch abgeklärten Fällen zurück, nämlich auf 126 der ursprünglich 145 Fälle. Zieht man das Modell heran, das eine Kategorisierung sowohl der negativen, als auch der zweifelhaften Fälle als im Endergebnis „negativ“ vorsieht, so ergab sich (vgl. Kapitel 3) eine Sensitivität der zytologischen Diagnostik von 94,6% (53/56), eine Spezifität als 100% (70/70) und eine Gesamt-Treffsicherheit von 97,6% (123/126). Diese Zahlen basieren rein auf der konventionellen Zytologie, da die ergänzenden immunzytochemischen Untersuchungen ausschließlich an Fällen, die im Endergebnis „positiv“ waren, vorgenommen wurden. Die Treffsicherheit am Schwerpunkt Cytopathologie in Düsseldorf gleicht somit derjenigen in der Literatur, so dass man insgesamt dort von einer hohen diagnostischen Expertise ausgehen kann.

Autor	Zahl der Fälle bzw. der <i>gutartigen / böartigen Fälle</i>	Sensitivität	Spezifität
Zornoza et al. 1981	21	75%	100%
Heaston et al. 1982	14	100%	100%
Berkman et al. 1984	16	100%	100%
Montali et al. 1984	3 / 15	93,3%	[100%]
Katz et al. 1984	9 / 13	85%	[100%]
Katz und Shirkoda 1985	7 / 9	[100%]	[100%]
Bernardino et al. 1985	44	100%	100%
Karstrup et al. 1991	5 / 18	94%	83%
Tikkakoski et al. 1991	31 / 23	78%	97%
Wadih et al. 1992	8 / 29	100%	[100%]
Silverman et al. 1993	72	93%	100%
Welch et al. 1994	277	81%	99%
de Agustín et al. 1999	177	98%	100%
Fassina et al. 2000	119	93,7%	96,3%
Harisighani et al. 2002	41 / 184	-	100%
Lumachi et al. 2003	6 / 28	83,3%	[100%]
Jhala et al. 2004	16 / 8	[100%]	100%
Eloubeidi et al. 2010	37 / 22	95,5%	100%
Schuurbiers et al. 2011	25 / 55	86%	96%
Tirabassi et al. 2012	26 / 24	85,7%	100%
Uemura et al. 2013	7 / 4	[100%]	[100%]
Martínez et al. 2014	60 / 25	86%	97%
Eigene Daten 2016	70 / 56	94,6%	100%
Gesamt / <i>Mediane</i>	~ 1600 Fälle	93,3%	> 99%

Tab. 15: Treffsicherheit der Nebennierenzytologie im Literaturüberblick. Unzureichende Punktionen wurden bei der Fallzahlangabe nicht berücksichtigt; Studiengruppen mit < 10 Fällen [eckige Klammern] gingen nicht in die Medianberechnungen ein¹.

¹ Nicht berücksichtigt wurde die Arbeit von Bodtger et al. (2009), die 40 endosonographisch punktierte Fälle von Nebennierenraumforderungen bei manifestem oder angenommenen Bronchialkarzinom umfaßte und deren Treffsicherheit gelegentlich mit einer Sensitivität von 94% und einer Spezifität von nur 43% zitiert wird. Hierbei handelt es sich aber um eine Fehlinterpretation der möglicherweise nicht in der Originalquelle nachgelesenen Daten: Sie beziehen sich nicht auf die Treffsicherheit der Zytologie, sondern darauf, dass 16 von 17 Patienten mit gutartiger zytologischer Diagnose mindestens zwei Jahre überlebt haben (94%), während 10 von 23 Patienten mit böartiger zytologischer Diagnose nach zwei Jahren verstorben waren (43%). Es ging also nicht um Treffsicherheit, sondern um die Prädiktion des klinischen Verlaufes.

Eine zutreffende Beurteilung sowohl der Sensitivität, als auch der Spezifität von Nebennierenpunktionen und von Nebennierenbiopsien ist dabei an ein ordnungsgemäßes Follow-Up der Fälle gebunden, welches üblicherweise auf klinischen und bildgebenden Untersuchungen im Krankheitsverlauf basiert. Dabei werden Tumor-positive Diagnosen, gerade bei bereits als tumorerkrankt bekannten Patienten, weitgehend akzeptiert und erweisen sich in aller Regel auch als richtig. Bei der Frage, ob eine Tumor-negative Diagnose bei solche Patienten „falsch negativ“ oder „richtig negativ“ ist, liegt hingegen oft trotz der exzellenten Studiendaten zur Spezifität ein Restzweifel vor, ob die Läsion wirklich erfasst oder richtig interpretiert worden ist. Eine Studie, in der man sich unter anderem konkret mit dem Follow-Up von 41 Tumorpatienten mit negativer Nebennierenbiopsie befasst hat, kommt zu dem Ergebnis, dass in Fällen, in denen das Biopsat eine gutartige Erklärung für die Nebennierenraumforderung bietet (Adenom, Hyperplasie etc.), die gutartige Diagnose glaubhaft ist und keine Wiederholung der Untersuchung notwendig ist (Harisinghani et al. 2002). Für die Zytologie dürfte das in gleichem Maße auch gelten.

4.3.2. Tumortypisierung an Nebennierenpunktaten

Die an 26 unserer Fälle durchgeführte Immunzytochemie diente im Wesentlichen der Tumortypisierung. Sie erfolgte rein fallbezogen, nicht hingegen systematisch unter Einsatz beispielsweise eines bestimmten Markerpanels. Eine solche Vorgehensweise hätte vorausgesetzt, dass eine immer gleiche Zahl von Präparaten hierfür zur Verfügung gestanden hätte, was aber bei einer Anwendung, bei der die Objektträger vom Kliniker bereits mit Material versehen werden, naturgemäß nicht möglich ist. Außerdem waren die Angaben zur Anamnese zu berücksichtigen. Entsprechend wurden pro weiter untersuchtem Fall (vgl. Tabelle 6) zwischen einem und acht Marker angewandt. Am häufigsten kam dabei TTF-1 zum Einsatz, ein Marker, der ca. 80% der Adenokarzinome der Lunge markiert, gerade weil ein Verdacht auf eine Nebennierenmetastasierung eines Bronchialkarzinoms die häufigste Fragestellung war. Bei 14 immunzytochemisch untersuchten Fällen (53,8%) war eine eindeutige Zuordnung des Tumorgewebes zu einem Primärtumor möglich, während in 12 Fällen mehrere Differentialdiagnosen diskutiert wurden. In der Rückschau würde man heute nur in weni-

gen Fällen, wie es auch in Tabelle 6 beschrieben ist, etwas anders nuanciert interpretieren, aber keinen Fall grundsätzlich anders entscheiden.

Dass Bronchialkarzinome die große Mehrzahl der Tumoren stellten, war im Grunde zu erwarten, da die Nebenniere bekanntermaßen neben Leber, Knochen und Gehirn eines der bedeutendsten Metastasierungsorgane für diese Tumorart darstellt. In unserem Patientenkollektiv waren es, bezogen auf die klinische Enddiagnose, 42 von 53 Karzinomen (79,2%) bzw. 42 von 56 malignen Tumoren (75,0%). Alle anderen acht Tumorarten (Kolonkarzinom, Nierenkarzinom, Magenkarzinom, Mammakarzinom, Rektumkarzinom, Urothelkarzinom, malignes Non-Hodgkin-Lymphom, Melanom) kamen nur ein- bis zweimal vor; drei Fälle (5,4%) blieben als CUP-Syndrom unaufgeklärt.

Im Vergleich zur Literatur (Tabelle 16) zeigt sich aber, dass nicht alle Arbeiten, in denen die klinischen Enddiagnosen präsentiert wurden, eine so klare Prädominanz von Bronchialkarzinomen gefunden haben.

Autor	Zahl der Nebennieren-Metastasen	Anteil der Bronchialkarzinome	Andere häufigere Tumorentitäten
Wadih et al. 1992	23	60,9%	
Saboorian et al. 1995	80	68,8%	
Dusenbery und Dekker 1996	19	42,1%	Leberkarzinom: 21,1%
de Agustín et al. 1999	56	46,4%	CUP-Syndrom: 28,6%
Fassina et al. 2000	26	57,7%	
Eloubeidi et al. 2010	21	81,7%	
Martínez et al. 2014	25	40,0%	Barrett-Karzinom 20%
Puri et al. 2015	7	85,7%	
Eigene Daten 2016	56	75,0%	
Gesamt	313	61,7%	

Tab. 16: Anteil von metastasierten Bronchialkarzinomen an zytologisch diagnostizierten metastatischen Raumforderungen der Nebenniere. Nicht erfasst sind Studien, die ausschließlich der Diagnostik von Bronchialkarzinomen dienten und daher erkennbar selektiertes Krankengut bearbeitet haben.

Die Angaben für Bronchialkarzinome schwanken zwischen 40,0% und 85,7%, wobei man wohl davon ausgehen kann, dass manche Fälle mit CUP-Syndrom in älteren Arbeiten, in denen noch keine oder nur wenig Immunzytochemie zum Einsatz kam, heute immunzytochemisch einem definitiven Primärtumor zugeordnet werden könnten. In der Arbeit mit dem geringsten Anteil an Bronchialkarzinomen fällt die relativ hohe Zahl von Nebennierenmetastasen durch distale Adenokarzinome des Ösophagus (Barrett-Karzinom) auf, einer Tumorart, die derzeit deutlich häufiger wird (Hur et al. 2013, Falk 2015), in unserem Patientengut aber überhaupt nicht vertreten war.

4.3.3 *Sampling Error* und *Screening Error* als Fehlerquellen in der zytologischen Diagnostik

Grundsätzlich liegt einer zytologisch nicht korrekten Diagnose ein *Sampling Error* (Stichprobenfehler) oder ein *Screening Error* (falsche Interpretation des Materials) zugrunde.

Ein *Sampling Error* entsteht bei der Entnahme des Punktates durch den Kliniker, wenn dieser die Läsion gar nicht oder nicht repräsentativ trifft. Bei Nebennierenläsionen kann die Punktion der Raumforderung durch die Anatomie erschwert sein, außerdem ist sie auch abhängig von der Erfahrung und Geschicklichkeit des Untersuchers. In unserer Studie waren 18 Fälle als „unzureichend“ klassifiziert worden (= 12,4%); diese müssen als *Sampling Error* angesehen werden. In der Literatur liegen entsprechende Angaben im Durchschnitt etwas niedriger; eine Zusammenstellung von Dusenbery und Dekker (1996) über 334 Fälle aus acht Studien ergab eine *specimen adequacy* von 83% - 100% mit einem Mittelwert von 89,5%, so dass entsprechend 10,5% der Punktate unzureichend waren.

Bei einem *Screening Error* liegt die Ursache der nicht korrekten Diagnostik beim Zytopathologen. Hierbei werden entweder die diagnostisch relevanten Zellen übersehen oder falsch interpretiert. So können Makrophagen, Mesothelzellen oder Leberepithelien aufgrund ihrer Größe und ihrer Kernmorphologie durchaus mit Tumorzellen verwechselt werden, was dann zu einer falsch-positiven Diagnostik führen kann. Andererseits können auch Zellen als reaktiv interpretiert werden, die aus einem gut differenzierten Karzinom stammen, was dann einer falsch-

negativen Diagnose entspräche. Natürlich spielt auch hierbei die zytologische Erfahrung des Untersuchers eine große Rolle.

Bei „zweifelhaften“ und „dringend verdächtigen“ Diagnosen können Sampling- und Screening-Probleme auch kombiniert vorkommen, da Diagnosen dieser beiden Gruppen sowohl aus einer zu geringen Zahl von Zellen, als auch aus nicht ausreichend eindeutig erfüllten Malignitätskriterien bzw. aus einer Kombination beider resultieren können.

In unserer Studie traten drei falsch klassifizierte Fälle auf. In einem der Fälle handelte es sich um einen *Sampling Error*. Zytologisch waren keine Tumorzellen zu erkennen, obwohl es sich klinisch eindeutig um eine Nebennierenmetastase handelte. Möglicherweise wurde die Raumforderung durch den Kliniker nicht getroffen, sondern die Punktion verlief neben der Raumforderung, so dass nur nicht-pathologische Zellen der Nebenniere im Punktat vorhanden waren. Bei den anderen beiden Fällen wurde bei klinisch bestätigten Nebennierenmetastasen eine zweifelhafte Diagnose gestellt. Hierbei waren zytologisch jeweils nur sehr wenige auffällige Zellen zu erkennen, so dass man keine eindeutige Diagnose stellen konnte. Hier lagen, wie oben angesprochen, sowohl Aspekte eines *Sampling Error*, als auch eines *Screening Error* vor.

Dazu, wie häufig welche der beiden Fehlerarten ist, gibt es keine systematischen Untersuchungen. Allgemein geht man davon aus, dass vermutlich etwa zwei Drittel der fehlerhaften Interpretationen auf einen *Sampling Error* zurückgehen und etwa ein Drittel auf einen *Screening Error*. Da die Zahl nicht korrekt diagnostizierter bzw. falsch typisierter Fälle in unserer Studie insgesamt sehr gering war, soll hier auf eine weiter führende Erörterung aber weitgehend verzichtet werden und auf entsprechende Überlegungen in anderen Arbeiten der Arbeitsgruppe an serösen Körperhöhlenergüssen (Dannenbergh 2015, Haastert 2015) bzw. der gynäkologischen Zytologie (Müller 2016) verwiesen werden. Dabei zeigt die von Müller vorgenommene Literaturdiskussion über die Reproduzierbarkeit histologischer und zytologischer Diagnosen in der Dysplasiediagnostik der Cervix uteri exemplarisch, wie schwer es sein kann, eine diagnostisch unanfechtbare Referenz, zu der im Vergleich andere Diagnosen „richtig“ oder „falsch“ sind, zu definieren.

4.4 Schlussfolgerung und Ausblick

Die zytologische Diagnostik von Nebennierenläsionen ist mit hoher Treffsicherheit möglich, gerade an zytopathologischen Schwerpunktabteilungen, an denen die zytologische Expertise erfahrungsgemäß deutlich höher ist als an den meisten anderen Instituten für Pathologie (Biesterfeld und Maschek 2015).

Gerade wenn es um die Diagnose maligner Veränderungen geht, stellt die zytologische Untersuchung eines Punktes eine sinnvolle Ergänzung der bildgebenden Verfahren dar, die hierfür nur bedingt geeignet sind. Dies bedeutet, dass jede Nebennierenraumforderung, bei der seitens der Radiologen Zweifel an der Gutartigkeit bestehen, morphologisch abgeklärt werden sollte, sofern das Ergebnis Einfluss auf therapeutische Entscheidungen hat.

Eine Punktion von Läsionen, die sich bildgebend als relativ klein und unverdächtig präsentieren, erscheint nicht prinzipiell notwendig, weil sie meistens ohne klinische Bedeutung und ohne therapeutische Implikation bleibt. Wichtigste Patientengruppe, bei der möglicherweise doch eine bildgebend gutartig erscheinende Läsion untersucht werden sollte, sind diejenigen Patienten mit Bronchialkarzinomen, die als einzige extrapulmonale Raumforderung, die über ein kuratives oder ein palliatives Vorgehen entscheidet, eine Nebennierenraumforderung aufweisen. Bei über 50.000 Neuerkrankungen an Bronchialkarzinomen pro Jahr, von denen nur ca. 15% im kurativen Stadium T1N0 oder T2N0 sind, und einer gleichzeitigen Quote von sporadischen gutartigen inzidentellen Nebennierenläsionen bei 5% der Bevölkerung (vgl. Einleitung) wäre hier von höchstens 500 Fällen im Jahr auszugehen, bei denen eine Nebennierenpunktion zwischen den Stadien M0 (kurativ) und M1 (palliativ) klären würde.

Dieser mitteleuropäische Blick auf die Nebennierenzytologie rein aus der Sicht der Tumorpathologie sollte allerdings noch ergänzt werden um Erkenntnisse einer aktuellen Arbeit aus Indien, bei der 21 Patienten eine Nebennierenpunktion erhielten (Puri et al. 2015). Hier entsprachen 10 Fälle einer Tuberkulose und zwei einer Histoplasmose, so dass die Mehrheit der untersuchten Raumforderungen infektiöser Natur war (57,1%). In dieser ersten uns bekannten Arbeit, in der

Infektionen in größerer Zahl über eine Nebennierenpunktion abgeklärt wurden, lag die Sensitivität der Arbeit bezogen auf eine mikrobielle Ursache bei 100%, so dass die Methode der Feinnadelpunktion auch bei solchen Fragestellungen prinzipiell anwendbar wäre.

5 Zusammenfassung

Mit dem Aufkommen der endosonographischen Punktionen hat sich für die klinisch-morphologische Diagnostik ein neues Arbeitsfeld eröffnet, da es nunmehr möglich ist, durch eine Kombination von Ultraschall und Endoskopie zytologische Aspirate von hilären und abdominalen Lymphknoten, intragastralen Raumforderungen, Pankreasprozessen sowie Nebennierenraumforderungen zu gewinnen. An der Nebenniere, die Gegenstand der hier vorgestellten Studie ist, dient die Untersuchung in erster Linie dem Zweck, zwischen den relativ häufigen, klinisch harmlosen Nebennierenrindendenomen (bzw. nodulären Hyperplasien) und den Metastasen von Karzinomen zu differenzieren. Andere Nebennierentumoren wie das Phäochromozytom oder das Nebennierenrindenkarzinom spielen zahlenmäßig keine wesentliche Rolle.

In der hier vorliegenden wurden insgesamt 145 Patientenfälle aus dem Zeitraum von 1997 bis 2013 retrospektiv untersucht. Durch ein klinisches und/oder histologisches Follow-Up konnten die meisten Fälle, nämlich 126, ausgewertet werden (86,9%). Das klinische Follow-Up wurde den Akten der behandelnden Kliniken bzw. den Pathologiebefunden entnommen.

Die zytologischen Diagnosen wurden als „unzureichend“, „negativ“, „zweifelhaft“, „dringender Verdacht“ bzw. „positiv“ kategorisiert. Abhängig davon, wie man die „zweifelhaften“ Fälle und „dringend verdächtigen“ Fälle der zytologische Diagnosen in der Berechnung der Treffsicherheit wertete, ergaben sich verschiedene Werte der Nebennierenzytologie für Sensitivität (87,5%-98,2%), Spezifität (97,1%-100%) und Gesamttreffsicherheit (94,4%-97,6%).

Insgesamt verdeutlichen die Ergebnisse dieser Studie, dass die diagnostische Nebennierenzytologie eine geeignete und treffsichere Methode zur Differentialdiagnostik zwischen Nebennieren-eigenen und metastatischen Prozessen ist. Die diagnostische Nebennierenzytologie ist hoch spezifisch und sehr sensitiv, soweit es nur um die Diagnose von Malignität im Allgemeinen geht. Durch die Anwendung adjuvanter Methoden, insbesondere der Immunzytochemie, ist ergänzend auch eine Tumortypisierung in vielen Fällen möglich.

6 Literaturverzeichnis

1. Abrams HL, Spiro R, Goldstein N: Metastases in carcinoma: analysis of 1000 autopsied cases. *Cancer* 1950; 3: 74–85
2. Arellano RS, Garcia RG, Gervais DA, Mueller PR: Percutaneous CT-guided radiofrequency ablation of renal cell carcinoma: efficacy of organ displacement by injection of 5% dextrose in water into the retroperitoneum. *Am J Roentgenol* 2009; 193: 1686-1690
3. Bang JY, Hebert-Magee S, Varadarajulu S: Diagnosis of bilateral adrenal metastases secondary to malignant melanoma by EUS-guided FNA. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 1862-1863
4. Bastounis EA, Karayiannakis AJ, Anapliotou ML, Nakapoutou L, Makri GG, Papalambros EL: Incidentalomas of the adrenal gland: diagnostic and therapeutic implications. *Ann Surg* 1997; 63: 356-360
5. Berkman WA, Bernardino ME, Sewell CW, Price RB, Sones PJ: The computed tomography-guided adrenal biopsy: an alternative to surgery in adrenal mass diagnosis. *Cancer* 1984; 53: 2098-2103
6. Berland LL, Silverman SG, Gore RM, Mayo-Smith WW, Megibow AJ, Yee J, Brink JA, Baker ME, Federle MP, Foley WD, Francis IR, Herts BR, Israel GM, Krinsky G, Platt JF, Shuman WP, Taylor AJ: Managing incidental findings on abdominal CT: White paper of the ACR Incidental Finding Committee. *J Amer Coll Radiol* 2010; 7: 754-773
7. Bernardino ME, Walther MM, Phillips VM, Graham SD Jr, Sewell CW, Gedgaudas-McClees K, Baumgartner BR, Torres WE, Erwin BC: CT-guided adrenal biopsy: accuracy, safety, and indications. *Am J Roentgenol* 1985; 144: 67-69
8. Biesterfeld S: Zurverfügungstellung urheberrechtlich geschützter Abbildungen aus dem Bestand des Schwerpunktes Cytopathologie der Heinrich Heine-Universität Düsseldorf, 2015
9. Biesterfeld S, Maschek C: Wie soll Zytopathologie gelehrt werden? *Pathologe* 2015; 36: 579-584
10. Biesterfeld S, Pomjanski N, Schramm M: Adjuvante Methoden in der diagnostischen Zytopathologie. *Verh Dtsch Ges Zyt* 2013; 28: 8-16
11. Blake MA, Kalra MK, Sweeney AT, Lucey BC, Maher MM, Sahani DV, Halpern EF, Mueller PR, Hahn PF, Boland GW: Distinguishing benign from malignant adrenal masses: multi-detector row CT protocol with 10-minute delay. *Radiology* 2006; 238: 578–585
12. Böcking A: Standardisierte Befunderstellung in der extragenitalen Zytologie. *Pathologe* 1998; 19: 253-258

13. Bodtger U, Vilmann P, Clementsen P, Galvis E, Bach K, Skov BG: Clinical impact of endoscopic ultrasound-fine needle aspiration of left adrenal masses in established or suspected lung cancer. *J Thorac Oncol* 2009; 4: 1485-1489
14. Boland GW, Blake MA, Holalkere NS, Hahn PF: PET/CT for the characterization of adrenal masses in patients with cancer; qualitative versus quantitative accuracy in 150 consecutive patients. *Am J Roentgenol* 2009; 192: 956-962
15. Boland GW, Hahn PF, Pena C, Mueller PR: Adrenal masses: characterization with delayed contrast-enhanced CT. *Radiology* 1997; 202: 693-696
16. Boland GW, Lee MJ, Gazelle GS, Halpern EF, McNicholas MM, Mueller PR: Characterization of adrenal masses using unenhanced CT: an analysis of the CT literature. *Am J Roentgenol* 1998; 171: 201-204
17. Boraschi P, Braccini G, Gigoni R, Perri G, Campatelli A, di Vito A, Bonadio AG: Diagnosis of adrenal adenoma: value of central spot of high-intensity hyperintense rim sign and homogeneous isointensity to liver on gadolinium-enhanced fat-suppressed spin-echo MR images. *J Magn Reson Imaging* 1999; 9: 304-310
18. Bubendorf L, Feichter GE, Obermann EC, Dalquen P: Zytopathologie. Kapitel 22: Nebenniere. In: Klöppel G, Kreipe HH, Remmele W (Hrsg.): Pathologie. 3. Auflage, Springer Verlag, Berlin, 2011, S. 463-466
19. Caoili EM, Korobkin M, Francis IR, Cohan RH, Platt JF, Dunnick NR, Raghupathi KI: Adrenal masses: characterization with combined unenhanced and delayed enhanced CT. *Radiology* 2002; 222: 629-633
20. Chapuis Y, Dousset B, Bonnichon P, Massault PP, Hoeffel C, Louvel A. Quels incidentalomes surrénaliens faut-il opérer? *Ann Chir* 2001; 126: 985-991
21. Chong S, Lee KS, Kim HY, Kim YK, Kim BT, Chung MJ, Yi CA, Kwon GY: Integrated PET-CT for the characterization of adrenal gland lesions in cancer patients: diagnostic efficacy and interpretation pitfalls. *Radiographics* 2006; 26: 1811-1824
22. Dannenberg K: Diagnostische Treffsicherheit der Perikardergusszytologie. Med. Dent. Diss., Heinrich Heine-Universität Düsseldorf, 2015
23. de Agustin P, Lopez-Rios F, Alberti N, Perez-Barrios A: Fine-needle aspiration biopsy of the adrenal glands: a ten-year experience. *Diagn Cytopathol.* 1999; 21: 92-97
24. de Lellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C (Hrsg.): World Health Organisation Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs. IARC Press: Lyon 2004

25. Degenhart C: Tumoren der Nebennieren. Prinzipien der Bildgebung und Differenzialdiagnosen. Radiologie 2014; 54: 998-1006
26. Delorme S, Diederich S, Reimer P, Reith W, Schüller-Weidekamm C, Uhl M: Radiologie der Nebennieren. Radiologe 2012; 52: 463-474
27. DeWitt J: Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration of right adrenal masses. Report of 2 cases. J Ultrasound Med 2008; 27: 261-267
28. DeWitt J, Alsatie M, LeBlanc J, McHenry L, Sherman S: Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration of left adrenal gland masses. Endoscopy 2007; 39: 65-71
29. Domanski HA (Hrsg.): Atlas of fine needle aspiration cytology, Springer-Verlag, Berlin 2014
30. Dunnick NR, Korobkin M: Imaging of adrenal incidentalomas: current status. Am J Roentgenol 2002; 179: 559-568
31. Dusenbery D, Dekker A: Needle biopsy of the adrenal gland: retrospective review of 54 cases. Diagn Cytopathol 1996; 14: 126-134
32. Eloubeidi MA, Beydoun M, Jurdi N, Husari A: Transduodenal EUS-guided FNA of the right adrenal gland to diagnose lung cancer where percutaneous approach was not possible. J Med Liban 2011; 59: 173-175
33. Eloubeidi MA, Black KR, Tamhane A, Eltoum IA, Bryant A, Cerfolio RJ: A large single-center experience of EUS-guided FNA of the left and right adrenal glands: diagnostic utility and impact on patient management. Gastrointest Endosc 2010; 71: 745-753
34. Eloubeidi MA, Chen VK, Eltoum IA, Jhala D, Chhieng DC, Jhala N, Vickers SM, Wilcox CM: Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy of patients with suspected pancreatic cancer: diagnostic accuracy and acute and 30-day complications. Am J Gastroenterol. 2003; 98: 2663-2668
35. Fajardo R, Montalvo J, Velazquez D, Arch J, Bezaury P, Gamino R, Herrera MF: Correlation between radiologic and pathologic dimensions of adrenal masses. World J Surg 2004; 28: 494-497
36. Falk GW: Barrett's oesophagus: frequency and prediction of dysplasia and cancer. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2015; 29: 125-138
37. Fassina AS, Borsato S, Fedeli U: Fine needle aspiration cytology (FNAC) of adrenal masses. Cytopathology. 2000; 11: 302-311
38. Favia G, Lumachi F, Basso S, D'Amico DF: Management of incidentally discovered adrenal masses and risk of malignancy. Surgery 2000; 128: 918-924

39. Gonzalez-Campora R, Otal-Salaverri C, Panea-Flores P, Lerma-Puertas E, Galera-Davidson H: Fine needle aspiration cytology of paraganglionic tumors. *Acta Cytol* 1988; 32: 386-390
40. Gross MD, Shapiro B, Francis IR, Bree RL, Korobkin M, McLeod MK, Thompson NW, Sanfield JA: Scintigraphy of incidentally discovered bilateral adrenal masses. *Eur J Nucl Med* 1995; 22: 315-321
41. Haastert K: Einsatz adjuvanter Methoden in der Perikardergusszytologie. *Med. Dent. Diss.*, Heinrich Heine-Universität Düsseldorf, 2015
42. Haider MA, Ghai S, Jhaveri K, Lockwood G: Chemical shift MR imaging of hyperattenuating (>10 HU) adrenal masses: does it still have a role? *Radiology* 2004; 231: 711-716
43. Harisinghani MG, Maher MM, Hahn PF, Gervais DA, Jhaveri K, Varghese J, Mueller PR: Predictive value of benign percutaneous adrenal biopsies in oncology patients. *Clin Radiol* 2002; 57: 898-901
44. Heaston DK, Handel DB, Ashton PR, Korobkin M: Narrow gauge needle aspiration of solid adrenal masses. *Am J Roentgenol* 1982; 138: 1143-1148
45. Hedeland H, Ostberg G, Hokfelt B: On the prevalence of adrenocortical adenomas in an autopsy material in relation to hypertension and diabetes. *Acta Med Scand* 1986; 184: 211-214
46. Herr K, Muglia VF, Koff WJ, Westphalen AC: Imaging of the adrenal gland lesions. *Radiol Bras* 2014; 47: 228-239
47. Herrera MF, Grant CS, van Heerden JA, Sheedy PF, Ilstrup DM: Incidentally discovered adrenal tumors: an institutional perspective. *Surgery* 1991; 110: 1014-1021
48. Ho LM, Paulson EK, Brandy MJ, Wong TZ, Schindera ST: Lipid-poor adenomas on unenhanced CT: does histogram analysis increase sensitivity compared with a mean attenuation threshold? *Am J Roentgenol* 2008; 191: 234-238
49. Hur C, Miller M, Kong CY, Dowling EC, Nattinger KJ, Dunn M, Feuer EJ, Miller M: Trends in esophageal adenocarcinoma incidence and mortality. *Cancer* 2013; 119: 1149-1158
50. Ilias I, Sahdev A, Reznick RH, Grossman AB, Pacak K: The optimal imaging of adrenal tumours: A comparison of different methods. *Endocr Relat Cancer* 2007; 14: 587-599
51. Jhala D, Eloubeidi M, Chhieng DC, Frost A, Eltoum IA, Roberson J, Jhala N: Fine needle aspiration biopsy of the islet cell tumor of pancreas: a comparison between computerized axial tomography and endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy. *Ann Diagn Pathol* 2002; 6: 106-112

52. Jhala N, Jhala D, Chhieng DC, Eloubeidi MA, Eltoum I: Endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration: a cytopathologist's perspective. *Am J Clin Pathol.* 2003; 120: 351-367
53. Jhala NC, Jhala D, Eloubeidi MA, Chhieng DC, Crowe DR, Roberson J, Eltoum I: Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of the adrenal glands. Analysis of 24 patients. *Cancer* 2004; 102: 308-314
54. Kane NM, Korobkin M, Francis IR, Quint LE, Cascade PN: Percutaneous biopsy of left adrenal masses: prevalence of pancreatitis after anterior approach. *Am J Roentgenol* 1991; 157: 777-780
55. Kasperlik-Zaluska AA, Migdalska BM, Makowska AM: Incidentally found adrenocortical carcinoma. A study of 21 patients. *Eur J Cancer* 1998; 34: 1721-1724
56. Karstrup S, Torp-Pedersen S, Nolsoe C, Horn T, Hegedus L: Ultrasonically guided fine-needle biopsies from adrenal tumors. *Scand J Urol Nephrol Suppl.* 1991; 137: 31-34
57. Katabathina VS, Flaherty E, Kaza R, Ojili V, Chintapalli KN, Prasad S: Adrenal collision tumors and their mimics: multimodality imaging findings. *Cancer Imaging* 2013; 13: 602-610
58. Katz R, Shirkoda A: A diagnostic approach to incidental adrenal nodules in the cancer patients: results of a clinical radiologic and fine needle aspiration study. *Cancer* 1985; 55: 1995-2000
59. Katz RL, Patel S, Mackay B, Zornoza J: Fine needle aspiration cytology of the adrenal gland. *Acta Cytol* 1984; 28: 269-282
60. Khafagi FA, Gross MD, Shapiro B, Glazer GM, Francis I, Thompson NW: Clinical significance of the large adrenal masses. *Br J Surg* 1991; 78: 828-833
61. Kies P, Puesken M, Heindel W: Tumors of the adrenal gland, kidney, urinary tract, bladder, and germ cell tumors. In: Schober O, Heindel W (Hrsg.): *PET-CT Hybrid Imaging*. Thieme Verlag, Stuttgart, 1. Auflage, 2010, S. 155-168
62. Koss GL (Hrsg.): *Koss' diagnostic cytology and its histopathological basis*. Verlag Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, 5. Auflage, 2005
63. Kumar R, Xiu Y, Yu JQ, Takalkar A, El-Haddad G, Potenta S, Kung J, Zhuang H, Alavi A: 18F-FDG PET in evaluation of adrenal lesions in patients with lung cancer. *J Nucl Med* 2004; 45: 2058-2062
64. Kuruba R, Gallagher SF: Current management of adrenal tumors. *Curr Opin Oncol* 2008; 20: 34-46

65. Lattin GE, Sturgill ED, Tujo CA, Marko J, Sanchez-Maldonado KW, Craig WD, Lack EE: Adrenal tumors and tumor-like conditions in the adult: radiologic-pathologic correlation. *RadioGraphics* 2014; 34: 805-829
66. Lee MJ, Hahn PF, Papanicolaou N, Egglin TK, Saini S, Mueller PR, Simone JF: Benign and malignant adrenal masses: CT distinction with attenuation coefficients, size and observer analysis. *Radiology* 1991; 179: 415-418
67. Lerttumnongtum P, Muttarak M, Visrutaratna P, Ya-In C: Imaging features of unusual adrenal masses. *Australas Radiol* 2004; 48: 107-113
68. Lockhart ME, Smith JK, Kenney PJ: Imaging of adrenal masses. *Eur J Radiol* 2002; 41: 95-112
69. Lumachi F, Borsato S, Brandes AA, Boccagni P, Tregnaghi A, Angelini F, Favia G: Fine-needle aspiration cytology of adrenal masses in noncancer patients: clinicoradiologic and histologic correlations in functioning and non-functioning tumors. *Cancer* 2001; 93: 323-329
70. Lumachi F, Borsato S, Tregnaghi A, Basso SM, Marchesi P, Ciarleglio F, Fassina A, Favia G: CT-scan, MRI and image-guided FNA cytology of incidental adrenal masses. *Eur J Surg Oncol* 2003; 29: 689-692
71. Luton JP, Martinez M, Coste J, Bertherat J: Outcome in patients with adrenal incidentaloma selected for surgery: an analysis of 88 cases investigated in a single clinical center. *Eur J Endocrinol* 2000; 143: 111-117
72. Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, Osella g, Masini AM, All A, Giovagnetti M, Opocher G, Angeli A: A survey on adrenal incidentaloma in Italy: study group on adrenal tumors of the Italian Society of Endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 637-644
73. Martinez M, LeBlanc J, Al-Haddad M, Sherman S, DeWitt J: Role of endoscopic ultrasound fine-needle aspiration evaluating adrenal gland enlargement or mass. *World J Nephrol* 2014; 3: 92-100
74. Mayo-Smith WW, Boland GW, Noto RB, Lee MJ: State-of-the-art adrenal imaging. *RadioGraphics* 2001; 21: 995-1012
75. McDermott S, O'Connor OJ, Shelly MJ, Blake MA: Adrenal gland. In: Saba L, Suri JS (Hrsg.): *CT Imaging. Abdomen, pelvis and CAD applications*. CRC Press / Taylor & Francis Group, Boca Raton, USA, 2014, S. 105-119
76. Metser U, Miller E, Lerman H, Lievshitz G, Avital S, Even-Sapir E: 18F-FDG PET/CT in the evaluation of adrenal masses. *J Nucl Med* 2006; 47: 32-37
77. Misra RK, Mitra S, Rishav S, Jain MR, Vahika S, Bundela A, Misra P: Image guided fine needle cytology with aspiration versus non-aspiration in retroperitoneal masses: is aspiration necessary? *J Pathol Transl Med* 2015; 49: 129-135

78. Mitchell DG, Crovello M, Matteucci T, Patersen RO, Miettinen MM: Benign adrenocortical masses: diagnosis with chemical shift MR imaging. *Radiology* 1992; 185: 345–351
79. Miyake H, Takaki H, Matsumoto S, Yoshida S, Maeda T, Mori H. Adrenal nonhyperfunctioning and nonadenoma: CT attenuation value as a discriminative index. *Abdom Imaging* 1995; 20: 559-562
80. Mody MK, Kazerooni EA, Korobkin M: Percutaneous CT-guided biopsy of adrenal masses: immediate and delayed complications. *J Comput Assisted Tomogr* 1995; 19: 434-439
81. Montali G, Solbati L, Bossi MC, de Pra L, di Donna A, Ravetto C: Sonographically guided fine-needle aspiration biopsy of adrenal masses. *Am J Roentgenol* 1984; 143: 1081-1084
82. Müller M: Korrelation zytologischer und histologischer Befunde in der Gebärmutterhalskrebsdiagnostik. *Med. Dent. Diss.*, Heinrich Heine-Universität Düsseldorf, 2016
83. Murai M, Baba S, Nakashima J, Tachibana M: Management of incidentally discovered adrenal masses. *World J Urol* 1999; 17: 9-14
84. Nishikawa T, Saito J, Omura M: Mini review: surgical indications for adrenal incidentaloma. *Biomed Pharmacother* 2002; 56 (Suppl. 1): 145-148
85. Outwater EK, Siegelman ES, Radecki PD, Piccoli CW, Mitchell DG: Distinction between benign and malignant adrenal masses: value of T1-weighted chemical-shift MR imaging. *Am J Roentgenol* 1995; 165: 579-583
86. Öztürk E, Sildiroglu HO, Kantarci M, Doganay S, Güven F, Bozkurt M, Sönmez G, Basekim CC: Computed tomography findings in diseases of the adrenal gland. *Wien Klin Wochenschr* 2009; 121: 372-381
87. Pantalone KM, Gopan T, Remer EM, Faiman C, Ioachimescu AG, Levin HS, Siperstein A, Berber E, Shepardson LB, Bravo EL, Hamrahan AH: Change in adrenal mass size as a predictor of a malignant tumor. *Endocr Pract* 2010; 16: 577-587
88. Porte HL, Ernst OJ, Delebecq T, Metois D, Lamaitre LG, Wurtz AJ: Is computed tomography guided biopsy still necessary for the diagnosis of adrenal masses in patients with resectable non-small-cell lung cancer? *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 15: 597-601
89. Proye C, Jafari Manjili M, Combemale F, Pattou F, Ernst O, Carnaille B, Wemeau JL: Experience gained from operation of 103 adrenal incidentalomas. *Langenbecks Arch Surg* 1998; 383: 330-333
90. Puri R, Thanassery RB, Choudhary NS, Kotecha H, Misra SR, Bhagat S, Paliwal M, Madan K, Saraf N, Sarin H, Guleria M, Sud R: Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration of the adrenal glands: analysis of 21 patient. *Clin Endosc* 2015; 48: 165-170

91. Saboorian MH, Katz RL, Charnsangavej C: Fine needle aspiration cytology of primary and metastatic lesions of the adrenal gland. A series of 188 biopsies with radiologic correlation. *Acta Cytol* 1995; 39: 843-851
92. Sahdev A, Reznick RH: Imaging evaluation of the non-functioning indeterminate adrenal mass. *Trends Endocrinol Metab* 2004; 15: 271-276
93. Schuurbiers OC, Tournoy KG, Schoppers HJ, Dijkman BG, Timmers HJ, de Geus-Oei LF, Grefte JM, Rabe KF, Dekhuijzen PN, van der Heijden HF, Annema JT: EUS-FNA for the detection of left adrenal metastasis in patients with lung cancer. *Lung Cancer* 2011; 73: 310-315
94. Sharma R, Ou S, Ullah A, Kaul V: Endoscopic ultrasound (EUS)-guided fine needle aspiration (FNA) of the right adrenal gland. *Endoscopy* 2012; 44 Suppl 2 UCTN: E385-E386
95. Sharma S, Singh R, Verma K: Cytomorphology of adrenocortical carcinoma and comparison with renal cell carcinoma. *Acta Cytol* 1997; 41: 385-392
96. Sharma KV, Venkatesan AM, Swerdlow D, da Silva D, Beck A, Jain N, Wood BJ: Image-guided adrenal and renal biopsy. *Tech Vasc Interv Radiol* 2010; 13: 100-109
97. Silverman SG, Mueller PR, Pinkney LP, Koenker RM, Seltzer SE: Predictive value of image-guided adrenal biopsy: analysis of results of 101 biopsies. *Radiology* 1993; 187: 715-718
98. Siren JE, Haapiainen RK, Huikuri KT, Sivula AH: Incidentalomas of the adrenal gland: 36 operated patients and review of literature. *World J Surg* 1993; 17: 634-639
99. Slattery JM, Blake MA, Kalra MK, Misdraji J, Sweeney AT, Copeland PM, Mueller PR, Boland GW: Adrenocortical carcinoma: contrast washout characteristics on CT. *Am J Roentgenol* 2006; 187: 21-24
100. Sternfeld A, Reisch N, Müller OA, Mussack T, Hallfeldt K, Beuschlein F: Tumoren der Nebenniere. In: Göke B, Fürst H, Reincke M, Auernhammer CJ (Hrsg.): *Manual Endokrine Tumoren*. Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag München, 3. Auflage, 2013, S. 104-121
101. Suen KC: *Atlas and text of aspiration biopsy cytology*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1990, S. 225-236
102. Szolar DH, Kammerhuber F: Quantitative CT evaluation of adrenal gland masses: a step forward in the differentiation between adenomas and nonadenomas? *Radiology* 1997; 202: 517-521
103. Tao L-C: Primary lesions of the adrenal. In: Tao L-C (Hrsg.): *Trans-abdominal fine-needle aspiration biopsy*. New York: Igaku-Shoin Medical Publisher Inc., 1990: 218-248

104. Tenenbaum F, Lumbroso J, Schlumberger M, Mure A, Plouin PF, Caillou B, Parmentier C: Comparison of radiolabeled octreotide and metaiodobenzylguanidine (MIBG) scintigraphy in malignant pheochromocytoma. *J Nucl Med* 1995; 36: 1-6
105. Terzolo M, Stigliano A, Chiodini I, Loli P, Furtani L, Arnaldini G, Reimondo G, Pia A, Toscano V, Zini M, Borretta G, Papini E, Garofalo P, Allolio B, Dupas B, Mantero F, Tabarin A: AME position statement on adrenal incidentaloma. *Eur J Endocrinol* 2011; 164: 851-870
106. Tikkakoski T, Taavitsainen M, Paivansalo M, Lahde S, Apaja-Sarkkinen M: Accuracy of adrenal biopsy guided by ultrasound and CT. *Acta Radiol* 1991; 32: 371-374
107. Tirabassi G, Kola B, Ferretti M, Papa R, Mancini T, Mantero F, Scarpelli M, Boscaro M, Arnaldi G: Fine-needle aspiration cytology of adrenal masses: a re-assessment with histological confirmation. *J Endocrinol Invest* 2012; 35: 590-594
108. Trojan J, Schwarz W, Sarrazin C, Thalhammer A, Vogl TJ, Dietrich CF: Role of ultrasonography in the detection of small adrenal masses. *Ultraschall Med* 2002; 23: 96-100
109. Uemura S, Yasuda I, Kato T, Doi S, Kawaguchi J, Yamauchi T, Kaneko Y, Ohnishi R, Suzuki T, Yasuda S, Sano K, Moriwaki H: Preoperative routine evaluation of bilateral adrenal glands by endoscopic ultrasound and fine-needle aspiration in patients with potentially resectable lung cancer. *Endoscopy* 2013; 45: 195-201
110. van der Harst E, de Herder WW, Bruining HA, Bonjer HJ, de Krijger RR, Lamberts SW, van de Meiracker AH, Boomsma F, Stijnen T, Krenning EP, Bosman FT, Kwekkeboom DJ: ¹²³I metaiodobenzylguanidine and ¹¹¹In octreotide uptake in benign and malignant pheochromocytomas. *J Clin Endocrinol Metabol* 2001; 86: 685-693
111. van Erkel AR, van Gils AP, Lequin M, Kruitwagen C, Bloem JL, Falke TH: CT and MR distinction of adenomas and nonadenomas of the adrenal gland. *J Comput Assist Tomogr* 1994; 18: 432-438
112. Wadih GE, Nance KV, Silverman JF: Fine-needle aspiration cytology of the adrenal gland. Fifty biopsies in 48 patients. *Arch Pathol Lab Med*. 1992; 116: 841-846
113. Welch TJ, Sheedy PF 2nd, Stephens DH, Johnson CM, Swensen SJ: Percutaneous adrenal biopsy: review of a 10-year experience. *Radiology* 1994; 193: 341-344
114. Wiersema MJ, Vilmann P, Giovannini M, Chang KJ, Wiersema LM: Endosonography-guided fine-needle aspiration biopsy: diagnostic accuracy and complication assessment. *Gastroenterology*. 1997; 112: 1087-1095

115. Wu HH-J, Cramer HM, Kho J, Elsheikh TM: Fine needle aspiration cytology of benign adrenal cortical nodules. A comparison of cytologic findings with those of primary and metastatic adrenal malignancies. *Acta Cytol* 1998; 42: 1352-1358
116. Zornoza J, Ordoñez N, Bernardino ME, Cohen MA: Percutaneous biopsy of adrenal tumors. *Urology* 1981; 18: 412-416

Ich versichere an Eides statt, dass die Dissertation selbständig und ohne unzulässige fremde Hilfe erstellt worden ist und die hier vorgelegte Dissertation nicht von einer anderen medizinischen Fakultät abgelehnt worden ist.

Datum, Vor- und Nachname

Unterschrift