T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ENDOKRİN VE METABOLİZMA HASTALIKLARI BİLİM DALI

ADRENAL İNSİDENTALOMALARDA POSİTRON EMİSYON TOMOGRAFİSİ İLE SUV ORTALAMA DEĞERİNİN BELİRLENMESİ

UZM. DR. MEHMET ÇALAN

ENDOKRİN VE METABOLİZMA HASTALIKLARI
YAN DAL UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. ABDURRAHMAN ÇÖMLEKÇİ

İZMİR-2014

T.C.

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ENDOKRİN VE METABOLİZMA HASTALIKLARI BİLİM DALI

ADRENAL İNSİDENTALOMALARDA POSİTRON EMİSYON TOMOGRAFİSİ İLE SUV ORTALAMA DEĞERİNİN BELİRLENMESİ

UZM. DR. MEHMET ÇALAN

ENDOKRİN VE METABOLİZMA HASTALIKLARI
YAN DAL UZMANLIK TEZİ

İçindekiler

Şekil listesi……..……..iii

Tablo listesi…….....İV

Kısaltmalar……..……...V

Teşekkürler……..….VI

Özet……..……...1

Summary……..…….3

1 GENEL BİLGİLER 6

2 ADRENAL İNSİDENTALOMALAR 8

2.1 Prevalansı 8

2.2 Adrenal kitlelerin fonksiyonel olarak değerlendirilmesi 9

2.3 Subklinik Cushing Sendromu 9

2.3.1 Tanı 9

2.4 Feokromositoma 10

2.5 Primer aldosteronism 11

2.6 Adrojen salgılayan adrenal tümörler 12

2.7 Adrenal Karsinom 12

2.8 Diğer lezyonlar 12

2.9 Bilateral Adrenal insidentalomalar 13

3 Tanısal Yaklaşımlar 13

3.1 Klinik değerlendirme 13

3.2 Fonksiyonel değerlendirme 13

3.3 Malignite için değerlendirme 13

3.3.1 Boyut 14

3.4 Görüntüleme yöntemleri 14

3.4.1 Ultrasonografi (USG) 14

3.4.2 Bilgisayarlı Tomografi (BT) 15

3.4.3 Manyetik Rezonans (MR) 15

3.4.4 Positron Emisyon Tomografi si (PET) 16

3.4.5 Sintigrafi 16

3.5 İğne Aspirasyon Biyopsisi 16

4 Görüntüleme özellikleri 17

4.1 Benign adenomlar 17
4.2 Feokromositoma: 17
4.3 Adrenokortikal Karsinomlar: 17
4.4 Metastazlar 18
4.5 Tedavi 18
4.6 Tek taraflı adrenal kitleler: 18
4.7 Bilateral adrenal kitleler: 19
4.8 Hormonal inceleme: 19
5 AMAÇLAR 20
6 GEREÇ VE YÖNTEM 21
Araştırmanın tipi: 21
Araştırmanın yeri: 21
Araştırmanın başlama ve bitiş tarihi: 21
Örneklem büyüklüğü: 21
6.1.1 Hastaların özellikleri: 21
6.1.1.1 Veri toplama: 21
6.1.1.1.1 Hastalırın demografik ve klinik özellikleri 21
6.1.1.1.2 Laboratuar ölçümleri 21
6.1.1.1.3 Görüntülemeleri 22
6.1.2 Laboratuvar değerlendirme 22
6.1.3 Radyolojik değerlendirme 23
6.1.3.1 Manyetik rezonans (MR) 23
6.1.3.2 Pozitron emüsyon tomografi (PET) 23
7 VERİ ANALİZİ 25
8 ARAŞTIRMANIN ETİK YÖNÜ 26
9 SONUÇLAR 27
9.1.1 Hastaların klinik, laboratuvar ve demografik verilerinin karşılaştırılması 28
9.1.2 Korelasyon analizi 35
9.1.3 Lineer regresyon analizi 39
9.1.4 ROC analizleri 40
10 TARTIŞMA 43
11 REFERANSLAR 46

Şekil listesi

Şekil 1. Adrenal bezlerin anatomik lokalizasyonu. 6
Şekil 2. Adrenal bezin kesitsel görünümü 7
Şekil 3. Non-fonksiyone adrenal adenom, subklinik cushing sendrom ve maligniteli hastaların SUV ortalama indeksinin karşılaştırılması. 32
Şekil 4. Adrenal bez boyutu ile SUV indeksi arasındaki ilişki. 37
Şekil 5. Adrenal bez SUV indeksi ile hs-CRP arasındaki ilişki 37
Şekil 6. Adrenal bez SUV indeksi ile BMI arasındaki ilişki. 38
Şekil 7. Adrenal bez SUV indeksi ile bazal sabah kortizolü arasındaki ilişki. 38
Şekil 8. Adrenal bez SUV indeksi ile 1 mg DST sonrası ölçülen sabah kortizolü arasındaki ilişki. 39
Şekil 9. Benign adrenal adenomlar ile malign adrenal kitlelerin SUV ortalamalarının ROC eğrisi analizi. 40
Şekil 10. Patoloji sonucuna göre benign adrenal adenom tanısı ve malignite tanısı almış hastaların ROC eğrisi analizi. 41

Tablo listesi

Tablo 1. Adrenal kitlelerin yerleşimi 27
Tablo 2. Non-fonksiyone adrenal adenomu, subklinik cushing sendromu ve malignitesi olan hastaların klinik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması 28
Tablo 3. Non-fonksiyone adrenal adenomu, subklinik cushing sendromu ve malignitesi olan hastaların hormonal verilerinin karşılaştırılması 31
Tablo 4. Hastaların hipertansiyon, hiperlipidemi, koroner arter hastalığı ve glikoz metabolizma bozukluğu açısından karşılaştırılması 33
Tablo 5. Patoloji sonucuna göre adrenal adenom saptanan hastalar ile malign saptanan hastaların adrenal kitlelerinin SUV ve boyut açısından karşılaştırılması. 34
Tablo 6. Adrenal kitlesi maling saptanan hastaların kanser türleri 34
Tablo 7. Benign adrenal adenomu olan hastalarda SUV ortalama indeksinin gösterilmesi 35
Tablo 8. Hastaların SUV ortalama indeksi ile diğer laboratuvar ölçümleri arasındaki ilişki. . 36
Tablo 9. Lineer regresyon analizi, SUV 40
Tablo 10. SUV indeksi ortalama değerine göre sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değer ve negatif prediktif değerleri 41
Tablo 11. Biyopsi sonucu benign adrenal adenom olan hastalar ile malignite saptanan hastaların SUV ortalama değerine göre sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değer ve negatif prediktif değerleri 42

Kısaltmalar

ACTH: Adrenokortikotropik hormon

BMI: Vücut kitle indeksi

BT: Bilgisayarlı tomografi

DST: Dekzametazon süpresyon testi

HU: Hounsfield ünitesi

MR: Manyetik rezonans

PET/CT: Pozitron emisyon tomografi

SUV: Standardized uptake value

USG: Ultrasonografi

VMA: Vanil mandelik asit.

Teşekkürler

Endokrinoloji yan dal ihtisas eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile eğitimime ve mesleki gelişimime büyük katkısı olan, sadece mesleki değil hayata olan bakış açımı genişleterek, gerçek bilim insanının tüm yönlerini geliştirmesi gerektiğini bana gösteren **Prof. Dr. Abdurrahman Çömlekçi**, **Prof. Dr. Sevinç Eraslan** ve **Prof. Dr. Fırat Bayraktar**'a teşekkür ederim.

Tez çalışmam sırasında gösterdiği sabır, özveri ve bilimsel desteği için tez danışmanım **Prof. Dr. Abdurrahman Çömlekçi'e** ayrıca teşekkür ederim.

Ayrıca **Doç.Dr. Tevfik Demir, Doç.Dr. Serkan Yener ve Doç.Dr. Barış Akıncı'**ya teşekkürler.

Birlikte çalıştığım ve güzellikleri paylaştığım **dostlarıma** teşekkürler.

Bana insanlara bir şeyler anlatmanın mutluluğunu yaşatan **asistan arkadaşlarıma** ve **tıp fakültesi öğrencilerine** teşekkürler.

Bilimin fizyopatolojik yollaklarında, mekanizmaların bilinmezliğinde ve karmaşıklığında kaybolduğumda bana hayatın anlamını hatırlatan, yaşam ile bilim arasındaki ince çizgimde, yaşamın bir parçası olmamı sağlayan değerli eşim **Dr.Özlem Gürsoy Çalan**'a ve oğlum **Ege Çalan**'a sonsuz teşekkürler.

Dr.Mehmet ÇALAN

Özet

Çalan M, *ADRENAL İNSİDENTALOMALARDA POSİTRON EMİSYON TOMOGRAFİSİ İLE SUV ORTALAMA DEĞERİNİN BELİRLENMESİ*

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı Yan dal Uzmanlık Tezi, İzmir, 2014.

Giriş: Abdominal görüntüleme yöntemlerinin (USG, BT, MR) sık kullanılması ile birlikte malignitesi olan veya olmayan hastalarda tesadüfü olarak saptanan adrenal kitle sıklığı artmıştır. Tesadüfü olarak saptanan bu adrenal kitlelere ‘‘insidentaloma’’ denmektedir. Adrenal insidentalomaların prevalansı BT ile yaklaşık olarak % 5-8 saptanmıştır. Bu kitlelerin büyük bir çoğunluğu benign ve hormon sekresyonu yoktur. Pozitron emisyon tomografi (PET/CT) görüntülemesi kitlelerin malign, benign ayrımında oldukça yardımcıdır. Bir glikoz anologu olan flora 18-deoksi glikozu malign karekterdeki hücrelerin daha fazla kullanması esasına dayalı olarak görüntü elde etmemize yarayan bir yöntemdir. Fakat adrenal kitlede malign, benign ayrımını yapacak bir SUV (standardized uptake value) cut-off değeri yoktur. Bizde araştırmamızda adrenal kitlesi olan hastalarda malign, benign ayrımı konusunda yardımcı olabilecek SUV değeri belirlemeyi amaçladık.

Materyal metod: Araştırmamız retrospektif olarak planlandı. Araştırmamızda adrenal hastalık kuşkusu olmadan başka nedenlerle abdominal MR çekilmiş ve MR sonucunda adrenal kitle saptanmış 145 hasta incelendi. Araştırmamıza dahil edilen hastaların adrenal kitlesi hormonal aktivite açısından değerlendirilmiş ve kitlenin malign/benign ayrımı için PET/CT çekilmiş hastalardan oluşmaktaydı.

Sonuç: Araştırmamıza 145 (91 kadın, 54 erkek) hasta dahil edildi. Araştırmaya dahil edilen 29 hastanın adrenal kitlesinin radyolojik olarak malignite kuşkusu (düzensiz sınır, kalsifikasyon, boyut > 4 cm) taşıması nedeniyle opere edilmiş ve bu hastaların 15’inde malign adrenal kitle 14’ünde ise benign kortikal adenom saptanmıştır. Diğer 116 hasta ise ortalama 24.7 ay takip edilmiş, takip sırasında kitlenin boyutlarında artma ve radyolojik özelliklerinde değişiklik saptanmamıştır. Bu nedenle bu hastalar benign olaak kabül edilmiştir. Hastaların % 14.5’inde adrenal kitle bilateral olarak saptanmıştır. Bening olarak takip edilen hastaların 14 tanesinde subklinik Cushing sendromu tesbit edildi. Adrenal kitlenin ortanca boyutu benign adrenal adenomlu hastalarda 26 (10-65) mm, subklinik Cushing sendromlu hastalarda 27 (10-40) mm ve malign adrenal kitlesi olan hastalarda ise 49 (29-63) mm olarak saptandı. Adrenal

kitlenin ortanca SUV değeri ise benign adrenal kitlesi olan hastalarda 2.3 (1-4.9), subklinik Cushing sendromlu hastalarda 2.8 (1.6-5.1) ve malign adrenal kitlesi olan hastalarda ise 4.9 (2.9-6.3) bulundu. Adrenal kitle boyutu ve SUV değeri malign adrenal kitlesi olan hastalarda subklinik Cushing sendromu ve benign adrenal adenomu olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksekti ($p<0.001$). Pearson korelasyon analizinde BMI ($r=0.18$, $p=0.025$) ve adrenal kitlenin boyutu ($r=0.26$, $p=0.001$) ile SUV değeri arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki saptandı. Regresyon analizinde ise BMI'in ve adrenal kitle boyutunun SUV değeri üzerine doğrudan etkili olmadığı görüldü. ROC analizinde adrenal kitlenin malign/benign ayrımı için cut-off SUV değerini 4 olarak bulduk (sensitivite % 80, spesifite % 94).

Tartışma: Günümüzde kesitsel görüntüleme tekniklerinin gelişmesi ile adrenal kitlenin non-invaziv olarak karekteristik özelliklerinin tanınması daha iyi yapılmaktadır. BT ve MR adrenal kitlenin değerlendirilmesinde oldukça yardımcı görüntüleme yöntemleridir. Günümüzde PET/CT'nin klinikte sık kullanılması ile adrenal tutulum sık karşılaşılan bir sorun olmuştur. Araştırmamızda benign ve non-sekretuar adrenal kitlesi olan hastalarda SUV ortalama değeri 2.52 ± 0.8 olarak bulduk. Ayrıca araştırmamızda kitlenin malign/benign ayrımında yardımcı olabilecek SUV cut-off değerini 3.5 olarak bulduk. Bu değerin sensivititesi % 87, spesifitesi ise % 89 olarak saptandı.

Anahtar kelimeler: Adrenal insidentaloma, PET, SUV değeri

Summary

Introduction: Incidentally-identified adrenal masses, so-called incidentalomas, are increasingly detected in patients both with and without a history of malignancy, due to the widespread clinical use of abdominal imaging modalities (e.g. USG, CT, MRI). Adrenal incidentalomas are detected in 5-8% of patients who undergo CT. Although most of these incidentalomas are benign non-hormone-secreting tumors, a few turn out to be hormone-secreting or malignant. For differentiating between benign and malignant masses, positron emission tomography-computed tomography (PET/CT) imaging is useful with its qualitative analysis. PET/CT using F-18 fluorodeoxyglucose (FDG), a glucose analog that accumulates in malignant cells with elevated glucose metabolism, has been widely used to evaluate malignant disease. Regarding the distinction between benign and malignant masses of the adrenal, however, a cut-off point for SUVmax (maximum standardized uptake value) could not be determined so far. The aim of the present study was to find out the optimum SUVmax cut-off for accurate characterization of adrenal tumors.

Design, methods: The research was designed as a retrospective study. Data was collected from subjects who underwent abdominal MRI, due to reasons other than suspected adrenal disorders or pathology and who were coincidentally found to have an adrenal mass (i.e. incidentaloma). In all patients, hormonal evaluation included measurements of plasma ACTH and cortisol before and after 1-mg dexamethasone suppression test, midnight cortisol, and 24-h urinary-free cortisol (for suspected Cushing's syndrome); 24-h urinary catecholamine metabolites (for suspected pheochromocytoma); and finally, plasma renin activity, and aldosterone (for suspected aldosteronoma). All subjects underwent PET-CT imaging for the assessment of SUVmax of the adrenal mass. 29 subjects who had high-risk lesions (as defined by having irregular margins, calcifications or a diameter of greater than 4 cm) underwent surgical excision. Pathological examination of the resected specimens revealed malignant

adrenal masses (primary or metastatic) in 14 patients and benign adrenal adenoma in 15 subjects. MRI findings were diagnostic of benign adenoma in 116 subjects. Follow-up with MRI (mean follow-up period 24.7 months; every 6 months) was performed for these patients and no changes were encountered.

Results: A total of 145 subjects (91 women and 54 men, mean age 58.11 ± 10.24 year) attended the study. The study population consisted of 116 subjects with non-functional and benign adrenal adenoma, 14 with subclinical Cushing's syndrome, and 15 with malignant adrenal mass. 14.5% of subjects had bilateral adrenal masses. No pheochromocytoma or aldosteronoma cases were encountered. Median adrenal mass size was 26 (10-65) mm in subjects with benign adrenal adenoma, 27 (10-40) mm in subjects with subclinical Cushing's syndrome, and 4.9 (2.9-6.3) mm in subjects with malignant adrenal mass. Adrenal mass size and SUVmax was significantly higher in subjects with malignant adrenal mass compared to those with non-functional incidentaloma and with subclinical Cushing's sydrome ($p<0.001$). SUVmax was found to be 2.3 (1-4.9) in subjects with benign adrenal adenoma, 2.8 (1.6-5.1) in subjects with subclinical Cushing's syndrome, and 4.9 (2.9-6.3) in subjects with malignant adrenal adenoma. In Pearson's correlation analysis, SUVmax was found out to be positively correlated with adrenal mass size ($r=0.26$, $p=0.001$) and with BMI ($r=0.18$, $p=0.025$). Multiple linear regression analysis showed that age, adrenal mass size, and BMI had no direct impact on SUVmax. Upon ROC curve analysis, a SUVmax value of 3.5 (sensitivity 87%; specificity 89%) was found to be the cut-off value for distinguishing between benign and malignant adrenal masses.

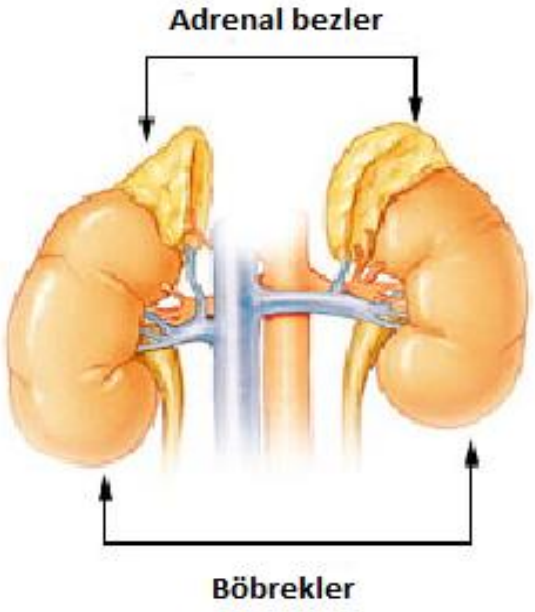
Conclusions: With the recent advances in cross-section imaging modalities, the non-invasive characterization of adrenal lesions continues to be improved. CT and MRI are useful imaging methods to evaluate adrenal glands. PET imaging may be of use if a lesion remains indeterminate in appropriate clinical setting. In the present study, SUV index was observed to

be significantly higher in subjects with malignant adrenal mass compared to both subjects with non-functional incidentaloma and with subclinical Cushing's syndrome and a SUV index of 3.5 was found to be optimal for differentiating between benign and malignant masses of the adrenal.

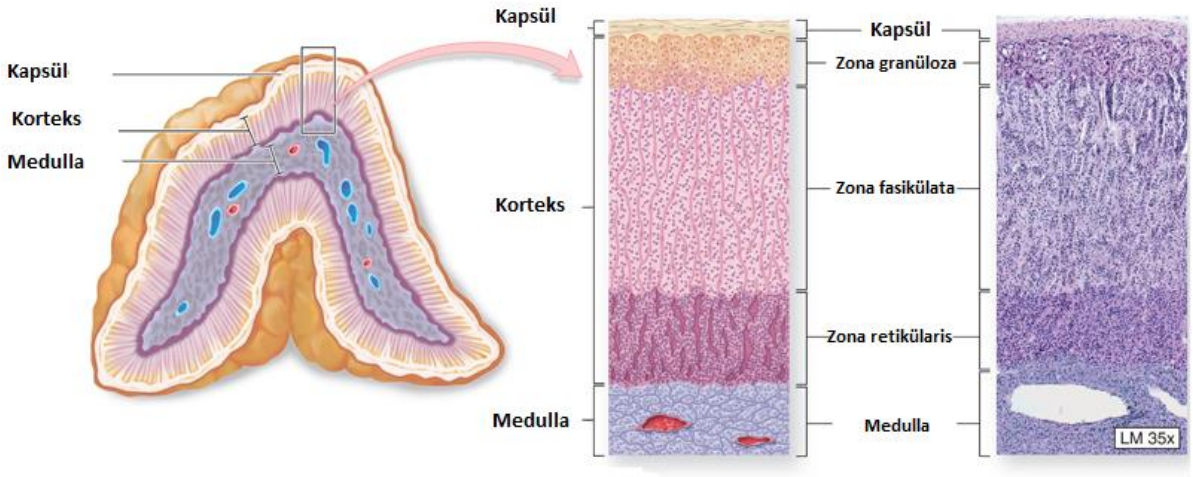
Keywords: Adrenal incidentaloma, PET/CT, SUV value.

1 GENEL BİLGİLER

Adrenal gland korteks ve medulla olmak üzere iki tabakadan oluşmuştur. Adrenal korteks hücreleri orta mezodermden, medulla ise nöral krest hücrelerinden köken almaktadır. Yetişkin adrenal glandı böbreğin üzerinde ve posteromedial bölgede yer alır (şekil 1). Yaklaşık olarak 4 gram ağırlığında, 2 cm'e genişliğinde, 5 cm uzunluğunda ve 1 cm kalınlığındadır. Adreanal glandın korteks tabakası zona granülosa, zona fasikülata ve zona retiküleris olmak üzere üç farklı katmandan oluşmaktadır (şekil.2). Zona granüloza korteksin yaklaşık olarak % 15'ini oluşturur ve buradaki hücrelerden mineralokortikoid sekrete edilir. Zona fasikülata ise lipitten zengin geniş hücrelerden oluşmuştur ve korteks tabakasının yaklaşık olarak % 75'ini oluşturur. Buradaki hücrelerden glikokortikoid sekrete edilir. Zona retiküleris ise hem zona granüloza hemde adrenal medulladan keskin bir sınır ile ayrılmıştır. Bu katmandaki hücrelerden androjenler başta olmak üzere sex steroidleri üretilir [1-3].



Şekil 1. Adrenal bezlerin anatomik lokalizasyonu (http://emedicine.medscape.com/article).



Şekil 2. Adrenal bezin kesitsel görünümü (http://emedicine.medscape.com/article).

2 ADRENAL İNSİDENTALOMALAR

Adrenal insidentaloma, belirgin adrenal hastalık kuşkusu yok iken, çeşitli sebepler ile yapılan batın görüntüleme yöntemleri veya abdominal laparotomi esnasında tesadüfen saptanan ve çapı 1 cm'den büyük adrenal kitlelere denilir. Adrenal insidentalomalar batın ultrason, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntülemeleri ile saptanabilinir. Görüntüleme yöntemlerindeki teknolojik gelişmeye ve bu yöntemlerin kullanımının yaygınlaşmasına bağlı olarak adrenal insidentalomalar giderek artan sıklıkta görülen bir sorun olmuştur. Bu kitlelerin büyük çoğunluğunu fonksiyon göstermeyen adenomlar oluşturmasına rağmen, hormon sekrete edebilen endokrin bir tümör veya adrenal kaynaklı veya metastatik bir kanserde olabilir. Klinisyen adrenal kitle ile karşılaştığında; adrenal kitle malign mi? ve hormon olarak aktif mi? sorularını yanıtlamalıdır [4, 5].

2.1 Prevalansı

Adrenal kitle prevalansı, çalışmaya alınan grubun özelliklerine ve kabul edilen tanı kriterlerine göre değişiklik göstermektedir. Otopsi serilerinde yapılan araştırmalarda adrenal kitle prevalansını % 1 ile % 9 arasında rapor edilmiştir. Genel olarak adrenal kitle prevalansı otopsi serilerinde daha fazla bulunmuştur [6]. Adrenal insidentalomaların prevalansı yaş ile birlikte artmaktadır. Adrenal insidentalomalar 5. ve 7. dekatlarda en sık tesbit edilmektedir. Klinik çalışmalarda adrenal kitle prevalansı ortaya yaş grubunda % 4 civarında olduğu, yaşlı popülasyonda ise %10'un üzerinde olduğu tahmin edilmektedir. Obez, diyabetik ve hipertansif hastalarda adrenal kitle prevalansı daha yüksek saptanmıştır. 739 otopsilik bir araştırmada 2 mm ile 4 cm arasında adrenal kitle normotansif kişilerde % 9, hipertansif kişilerde ise % 12 oranında bulunmuştur [7]. Adrenal kitlelerin prevalansında genel olarak bir cinsiyet farkı yoktur. Adranal kitleler vakaların % 50-60'ında sağ adrenal bezde, %30-40 sol adrenal bezde ve %10-15 bilateral olarak tespit edilir. Bilateral adrenal kitleler metastatik hastalıklarda, kongenital adrenal hiperplazide, kortikal adenomalarda, lenfomalarda, tüberküloz ve mantar gibi infeksiyonlarda, hemorajilerde, ACTH bağımlı cushing'de, feokromasitomada, ACTH bağımsız makronodüler adrenal hiperplazilerde, amiloidozisde ve diğer infiltratif hastalıklarda görülebilir [6]. Adrenal bezlere akciğer kanseri, meme kanseri, böbrek kanseri, melanoma ve lenfoma en sık metastaz yapan kanserlerdir [3].

2.2 Adrenal kitlelerin fonksiyonel olarak değerlendirilmesi

Adrenal kitlelerin büyük çoğunluğu non-fonksiyonedir. Yapılan 3868 vakalık adrenal insidentalamo çalışmasında non-fonksiyonel kitle oranı % 71.2 olarak bulunmuştur. 1004 vakalık diğer bir çalışmada ise kitlelerin %85'inde non-fonksiyone, % 9.2'isinde subklinik Cushing, % 4.2'sinde feokromositoma ve %1.6'ında aldosteronoma tespit edilmiştir [8, 9].

2.3 Subklinik Cushing Sendromu

Subklinik Cushing sendromu adrenal insidentalomalı hastalarda en sık görülen fonksiyonel anormalliktir. Adrenal insidentalomalı hastaların % 5 ile % 8'inde subklinik cushing sendromu görülür. Cushing sendromunun klinik bulguları olmaksızın hafif hiperkortizoleminin olduğu bir durumdur. Subklinik cushing sendromuda biyokimyasal olarak cushing sendromu vardır, ancak klinik olarak belirgin cushing bulguları yoktur. Subklinik cushing sendromlu hastalarda Cushing sendromunun yaygın belirtilerinin çoğunun olmamasına rağmen devamlı normalin üstünde endojen kortizol salgılanmasının bazı klinik belirtileri vardır. Bu hastalarda hipertansiyon obezite, dislipidemi, diabetes mellitus, ateroskleroz gibi hastalıklar ve vertebra kırıkları daha sık görülmektedir [10-12].

2.3.1 Tanı

Asemptomatik adrenal insidentalomalı hastalarda hastaları subklinik cushing sendromu açısından değerlendirmek için deksametazon süpresyon testi (1 mg ve 2 mg), idrar serbest kortizolü ve gece tükrük kortizolü tarama testi olarak kullanılmaktadır. Ancak deksametazon süpresyon testi (DST) sonrası ölçülen sabah kortizolüne baskılanmış diyebilmek için fikir birliğine varılmış bir cut-off değer yoktur. Bazı merkezler bu limit değeri <5 µg/dL kullanırken bazı merkezler ise <1,8 µg/dL limit değerini kullanmaktadır. 1 mg DST sonrası sabah kortizol <1.8 µg/dL gelirse Cushing hastalığı dışlanabilinir. 1 mg DST sonrası sabah kortizol > 5 µg/dl subklinik cushing sendromu düşünülebilinir. Eğer DST sonrası kortisol 1.8-5 µg/dl arasında gelmişse klinik bulgulara göre değerlendirmek gerekir. Subklinik Cushing şüphesi varsa ilave testler yapmak gerekir. Bazı merkezler yanlış pozitifliği azaltmak için daha yüksek doz deksametazon (3 mg) kullanmaktadırlar. Bu durumda kortizol sınırının 3 µg/dl alınması önerilmektedir [13-16].

Ayrıca hastaların DST sonrası sabah korizolü yüksek saptanırsa dehidroepiandosteron sülfat (DHEA-S) gibi ölçümler yapılabilinir. DHEA-S adrenal kaynaklı bir andojen hormondur ve ACTH stimulasyonu ile üretilmektedir. Düşük veya saptanamayan DHEA-S ve ACTH düzeyleri subklinik cushing sendromunu desteklemektedir [6].

Subklinik Cushing sendromlu adrenal insidentalomalı hastalarda yapılan bir çalışmada hastaların % 79'unda bazal ACTH düzeyi düşük, % 73'ünde 1 mg DST sonrası sabah kortizolünde yetersiz baskılanma, % 75'inde üriner kortizol sekresyonu normalin üzerinde, % 43'ünde bozulmuş kortizol sirkadiyen ritmi ve % 55'inde CRH'ya körelmiş ACTH cevabı olduğu bildirilmiştir [9].

1 mg DST sonrası sabah kortizolünde yeteri baskılanma olmaz ise 2 gün 2 mg dekzametazon süpresyon testi yapılır. Bu testin sonucunda da kortizolde yeterince baskılanma saptanmaz ise tanı amacıyla ek testler yapılır. Bu testler yüksek doz (8 mg) dekzametazon süpresyon testi, 24 saatlik idrarda serbest kortizol atılımı ve serum kortizolünün diürnal özelliğinin incelendiği testlerdir [3, 6].

Subklinik Cushing tanısı olan hastaların tedavisinde de bir fikir birliği yoktur. Hastaları hiperkortizoleminin uzun süreli komplikasyonlarından korumak için opere edilmeleri düşünülebilinir. Özellikle genç hastalarda ve diyabet, hipertansiyon, obezite, düşük kemik kitlesi gibi kortizol fazlalığının neden olabileceği hastalığı olan hastalarda kortizol fazlalığı iyi bir şekilde dökümente edilmiş ise unilateral adrenalektomi düşünülebilinir [17, 18].

2.4 Feokromositoma

Feokromasitoma nadir görülen nöral kresten köken alan ve katekolamin üretiminin fazla miktarda olduğu bir nöroendokrin tümördür. Genellikle adrenal medulladaki kromaffin hücrelerinden köken alırlar. Feokromasitoma aynı zamanda adrenal medulla dışı sempatik ve parasempatik kromaffin dokuların olduğu vertebra boyunca herhangi bir yerde de saptanabilirler. Ekstraadrenal feokromasitoma ‘‘paraganglioma’’ diye adlandırılmaktadır. Adrenal insidentalomalı hastalarda feokromasitoma prevalansının yapılan çalışmalarda % 1.1 ile % 11 arasında olduğu rapor edilmiştir [19]. Baş ağrısı, çarpıntı, aşırı terleme, sıcak intoleransı ve anksiyete feokromasitomalı hastalarda sık görülen semptomlardır. Hastaların yaklaşık olarak % 85'inde kan basıncı yüksekliği saptanır. Önceleri tüm feokromasitomalı

hastaların semptomatik olacağı düşünülürdü, ancak görüntüleme tekniklerinin yaygın kullanımı ile birlikte feokromasitomalı hastalar presemptomatik evrede tanı almaya başladı. Bu nedenle klinik olarak sessiz feokromositoma olabileceği için bütün adrenal insidentalomalı hastalar feokromositoma açısından endokrin testlerle mutlaka değerlendirilmelidir [8, 20, 21]. Feokromositoma vakalarının çoğunluğu (%86) sporadiktir, % 14 ailesel sendromlarla birlikte olabilir, %10 vakada ise bilateral yerleşimli olabilir [3]. Feokromositoma tanısı 24 saatlik idrarda serbest katekolaminler (norepinefrin ve epinefrin) veya katekolamin metabolitlerinin (vanilmandelik asit (VMA), serbest veya total metanefrinler) artmış seviyeleri ile konulur. Sensivitesinin düşüklüğü ve yanlış pozitif sonuç oranının yüksekliği nedeniyle plazma katekolamin düzeyi ölçümü önerilmemektedir. Görüntüleme yöntemlerinde subklinik feokromasitoma şüphesi yüksek (kitlenin solit ve vasküler olması, kontrast maddenin yavaş salınması), fakat 24 saatlik idrar analizlerinde sonuçlar normal geliyorsa fraksiyone serbest plazma metanefrinlerinin ölçümü yararlı olabilir. Yüksek plazma fraksiyone metanefrinlerinin feokromositoma için sensivitesinin yüksek olmasına rağmen (%98–100) spesivitesi düşüktür (%85–89). Fraksiyone plazma metanefrin ölçümü sadece yüksek feokromositoma şüphesi olan hastalarda, yanlış pozitif sonucu en aza indirmek amacıyla önerilmektedir [22, 23]. Feokromositomalar sporadik olabilecekleri gibi herediterde olabilir. Herediter feokromositomalar Multipl Endokrin Neoplazi Tip 2, nörofibramatozis ve von Hipperl Lindau ile birlikte olabilirler. Bu nedenle aile hikayesi dikkatli bir şekilde alınmalıdır [1].

2.5 Primer aldosteronism

Adrenal korteksin aldosteron salgılayan tümörleri nadiren görülür. Adrenal insidentalomalı hastalarda prevalansı % 1'inden azdır. Aldostrenomaların genellikle çapı 2 cm'den küçüktür. Hipertansiyon, baskılanmış plazma renin aktivitesi, artmış aldosterone salgılanması primer aldosteronismin karakteristik özelliğidir [3]. Adrenal kitlesi olan hipertansiyonlu tüm hastalarda primer hiperaldosteronizm araştırılmalıdır. Önceleri yalnızca hipokalemik olan hipertansif hastalar hiperaldosteronizm açısından araştırılırdı ancak hiperaldosteronizmli birçok hastada hipokaleminin olmadığı anlaşılınca hipertansiyonu ve adrenal kitlesi olan tüm hastalara hiperaldosteronizm araştırılmaya başlandı. Hipertansiyonu ve hipokalemisi olan vakalarda plazma renin aldosteron düzeyine bakılmalıdır. Plazma aldosteron/plazma renin aktivitesi oranı 30 ve üzerinde ve plazma aldosteron düzeyi > 15 ng/dL olan vakalarda otonom aldosteron salınımı olduğu düşünülmelidir [1, 3, 6, 24].

2.6 Adrojen salgılayan adrenal tümörler

Androjen salgılayan adrenal tümörler oldukca nadirdir, benign veya malign olabilir. Klinik olarak virilizasyon bulguları vardır. DHEA-S adrenal androjen salınımını gösteren en önemli testtir. Testesteron ve DHEA ölçümü virilizasyonu olan kadınlarda, yeni başlayan hiperandrojenemi bulguları olan kişilerde ve adrenal karsinom şüphesi olan kişilerde yapılmalıdır [19].

2.7 Adrenal Karsinom

Adrenokortikal karsinomalar oldukça nadir görülür. Yaklaşık olarak yıllık insidansı milyonda 1-2 kişidir. Patolojisinde genetik ve çevresel faktörler önemli rol oynamaktadır. Herediter veya sporadik olabilir [25]. Adrenokortikal karsinomalar her yaşta ortaya çıkabilir ancak birinci ve beşinci dekatta hastalık pik yapar. Kadınlarda erkeklere göre daha sık görülür (2.5/1) [26]. Tedavi edilmeyen adrenal karsinomun prognozu kötüdür (5 yıllık yaşam beklentisi %20'den azdır). Tüm kanser nedenlerine bağlı ölümlerin % 0.02–0.22'sini oluşturur. Tedavi seçenekleri sınırlıdır. Bu nedenle bu tümörlerin erken evrede tanınması çok önemlidir. Adrenokortikal karsinom hormon sentezi ve klinik özelliklerine göre fonksiyonel ve non-fonksiyonel olabilir. Adrenokortikal karsinomların % 80'i fonksiyoneldir. Yaklaşık % 45'i sadece glukokortikoid, % 45'i glukokortikoid ve androjenler veya sadece androjenleri salgılar, izole mineralokortizolizm nadirdir (<%1) [6, 27].

2.8 Diğer lezyonlar

Lipom, myelipom, hamartom, teratom, nörofibrom, xanthomatosis, amiloidoz, kist, hematom, granülomatozis nadiren de olsa adrenalleri tutabilir. Ayrıca lenfoma, akciğer, meme, böbrek, over ve malign melanom gibi çilt kanserleride adrenal beze metastaz yapabilirler [1, 3, 6].

2.9 Bilateral Adrenal insidentalomalar

Adrenal insidentalomaların % 10-15'i bilateraldir. Bilateral adrenal kitleler metastatik hastalık, konjenital adrenal hiperplazi, kortikal adenomlar, lenfoma, infeksiyon (tüberkiloz, fungal), hemoraji, ACTH-bağımlı cushing, feokromositoma, amiloidozis, adrenal bezin infiltratif hastalıkları ve ACTH-bağımsız bilateral makronodular adrenal hiperplazi olabilir [2, 28].

3 Tanısal Yaklaşımlar

3.1 Klinik değerlendirme

Dikkatli bir klinik değerlendirme ve fizik muayene ile insidentaloma hakkında önemli bir fikir sahibi olunabilinir. Klinik değerlendirmede detaylı bir anamnez ile altta yatan feokoromositoma, kortizol veya androjen fazlalığına bağlı semptomlar saptanabilinir. Ailesel geçişli hastalıklar için aile hikayesine de odaklanılmalıdır.

3.2 Fonksiyonel değerlendirme

Adrenal insidentalomalı vakalar hormonal aktiviteleri açısından değerlendirilmelidir. Subklinik cushing sendromu ve feokromasitoma açısından tüm hastalar yukarıda belirtilen testler ile değerlendirilmeli, hipertansiyonu olan hastalarda ise ek olarak primer aldesteronizm araştırılmalıdır. Klinik şüphe durumunda ise androjen salgılayan adrenal tümörler açısından hastalar değerlendirilmelidir [1-4, 6].

3.3 Malignite için değerlendirme

Primer adrenokortikal karsinom oldukça nadirdir. Fakat diğer kanserler, özellikle akciğer, meme, böbrek kanserleri, gastrointestinal sisteme ait kanserler, lenfoma ve melanoma adrenal beze metastaz yapabilir. Kitlenin boyutu ve görüntü özellikleri tümörün malign veya benign olup olmadığını belirlemede yardımcı olabilir [2].

3.3.1 Boyut

Adrenal kitlenin maksimum çapı malignite açısından oldukça belirleyicidir. Adrenal karsinomlu hastaların % 90'ında tanı aldıklarında adrenal kitlenin çapı 4 cm'den daha büyüktür [29]. Adrenal karsinoma açısından tümör çapının cut-off değeri olarak 4 cm olarak kullanıldığında sensitivitesi % 93, spesifite ise % 76'dır [30]. Bu nedenle, adrenal kitle boyutu, tedavi kılavuzu olarak tek parametre olarak kullanılmamalıdır. Özellikle, kitlenin radyolojik özellikleriyle birlikte değerlendirilmelidir. Takiplerde kitlenin boyutundaki artış malignite için çok güçlü bir belirteçtir [31].

3.4 Görüntüleme yöntemleri

Adrenal bezin görüntülenmesinde bazı zorluklar vardır. Adrenal gland görüntüleme yöntemleri ile morfolojik olarak tamamen normal olabilir ancak fonksiyonel olarak hiperfonksiyone olabilir. Ayrıca adrenal bezde hiperplazi ve küçük nodüller aynı anda olabilirler bu durum görüntülemede yanlış değerlendirmeye neden olabilir. Bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntülemelerinde 2-3 mm arasında adrenal kitleden kesit alınabilmektedir. Bu nedenle kitlenin histolojik özelliği hakkında bilgi verebilmektedir. Özelliklede adrenal kitleinin lipid içeriğinin olması kortikal adenomu karsinomdan ayırt etmekte oldukca yardımcıdır [4, 29].

3.4.1 Ultrasonografi (USG)

Ultrasonografi yaygın olarak kullanılan, ucuz ve radyasyon maruziyeti olmayan bir görüntüleme yöntemidir. Fakat USG adrenal bezleri değerlendirmek için iyi bir görüntüleme yöntemi değildir. Çünkü adrenal hiperplazileri ve küçük kitleleri yeterince iyi görüntüleyemez. Yapılan bir çalışmada 3 cm'den küçük adrenal kitlelerde % 65 oranında USG ile saptanmıştır. Bu nedenle adrenal bezlerin değerlendirilmesinde önerilmemektedir [2].

3.4.2 Bilgisayarlı Tomografi (BT)

BT adrenal bezi görüntülemede ideal bir görüntüleme yöntemidir. Tomografide kontur düzensizliği, komşu dokulara invazyon, retroperitoneal lenf nodu varlığı adrenal karsinom için önemli ipuçlarıdır. Tespit edilen kitlenin yağ oranı tomografik dansiteyi belirler. Benign kitlelerde yağ oranı yüksek, malign oluşumlarda ise yağ içeriği oldukça düşük olur. Yağ oranı arttıkça tomografik dansite düşer (Hounsfield unitesi, HU). Hounsfield değerlendirmesi x dalgası ile ölçülen semikalitatif bir yöntemdir. Tipik olarak adipoz dokuda kontrast öncesi HU -20 ile -50 arasında, böbrekte ise +20 ile +150 arasındadır. Yapılan analizlerde, literatürde bugüne kadar 0 HU dansitesinin altında hiç bir adrenal malignensi rapor edilmemiştir [32]. Kitlenin dansitesi ortalama 10 HU'den küçük ise; "adenom" olarak kabül edilir. 10 HU sınır değer % 71 sensitivite, % 98 spesifiteye sahiptir. Kontrastsız BT'de; 10 HU ve altındaki dansitede olan homojen lezyonlar % 98 oranında benignndir. Ancak adenomların yaklaşık olarak % 30'unda lipid içeriği çok az miktardadır ve bu hastalarda HU 10'dan daha yüksek dansitededir. Bu nedenle bu hastalarda adenomun diğer lezyonlardan ayırımı yapılamaz [33]. Yapılan çalışmalarda dansitesi 20 HU'nun üzerinde olan adrenal kitleleri malign kabül etmek gerektiği görüşü savunulmaktadır. Fakat bazı benign adrenal kitlelerde (kanamalar, özellikle akut fazda) tomografik dansite oldukça yüksek olabileceği unutulmamalıdır. Bugün için net bir görüş birliği olmamakla birlikte radyologlar tomografik dansitesi 4 -20 HU arası vakaları şüpheli olarak değerlendirmekte ve MR önermektedirler [5, 33].

3.4.3 Manyetik Rezonans (MR)

MR'daki doku özgüllüğünün BT'ye göre daha yüksek olması ve radyasyon maruziyetinin olmaması MR'ın BT'ye göre üstün yanladır. MR ile adrenal-karaciğer, adrenal-dalak, adrenal-kas kitlesi sinyal yoğunluk oranları hesaplanabilir. Bu oranlar adrenal kitle hakkında bilgi verebilir. Benign adrenal kortikal adenoma faz dışı görüntülemede sinyalini kaybeder, fakat faz içi görüntülemede göreceli olarak daha parlak hale gelir (kimyasal yağ baskılanması). Yağ baskılanması adrenal kitlenin yağ içeriği ile ilgilidir. Bu yöntemlede yağ içeriği çok az olan yaklaşık % 30 hastada kitlenin benign/maling ayrımı net olarak yapılamaz. Genelde kitle boyutu 4–6 cm olan vakalarda malign-benign ayırımında görüntüleme yöntemleri hassas değildir. Daha büyük kitleler için ise görüntüleme bulgularından bağımsız olarak cerrahi tavsiye edilmelidir [34].

3.4.4 Positron Emisyon Tomografi si (PET)

Malign tümörlerde glukoz tutulumunun artması nedeni ile glikolitik metabolizma hızlanmıştır. PET görüntülemede 18-floro 2-Deoksi-D-glukoz (18F-FDG) veya 11C-metomit (MTO) kullanılmaktadır. Adrenal kitlenin benign/maling ayrımında özellikle BT veya MR ile karar verilemeyen hastalarda ve kanser öyküsü olan hastalar gibi seçilmiş vakalarda kullanımı faydalıdır. Adrenal kitlede tutulumun fazla olması testin pozitif olduğu anlamına gelir ve benign/malign ayrımı için faydalı bir testtir [6]. Ancak PET görüntülemede BT'de kullanılan HU'de olduğu gibi maling/benign ayrımında kullanılacak bir SUV cut-off değeri yoktur.

3.4.5 Sintigrafi

Adrenal gland hakkında BT veya MR ile elde edilen anatomik bilgiyi fonksiyonel olarak değerlendirmek için radyoizotop görüntüleme teknikleri kullanılır. Adrenokortikal morfoloji ve fonksiyonel durumun değerlendirilmesinde 6-β iyodo-metilnorkolesterol (NP-59) ve Se-Selonometil-19- norkolesterol kullanılır. 123I-MIBG ve 131I-MIBG, 111In(indiyum) Octreotid feokromositoma ve diğer sempatomeduller hastalıkların tanımlanması ve lokalizasyonunda kullanılır. MIBG'nin feokromositomayı taramadaki sensitivitesi % 80–90, spesifitesi % 90-100'dur. Adrenal insidentalomalarda sintigrafik tetkikler malign veya bilateral feokromositoma şüphesi olan vakalarla sınırlandırılmalıdır [1, 2, 35, 36].

3.5 İğne Aspirasyon Biyopsisi

İğne aspirasyon biyopsisinde benign adrenal kitler ile adrenal karsinom ayırımı yapılamaz. Adrenal tümor ile adrenal metastaz ayrımını yapılabilinir. Bu nedenle iğne aspirasyon biyopsisi adrenale dışarıdan metastaz şüphesi olduğunda veya bilinen bir kanserin evrelendirmesinin yapılmasında endikasyonu vardır [4]. Görüntüleme eşliğinde yapılan İğne aspirasyon biyopsisi göreceli olarak güvenlidir. Yaklaşık olarak % 3 vakada komplikasyon gelişir. Gelişen en sık komplikasyonlar ise adrenal hematom, hematüri, pankreatit, pnomatoraks ve tümöral dokunun iğne trasesinde yayılmasıdır[37, 38]. Maligniteyi göstermedeki sensitivitesi % 81-100, spesifitesi % 83-100'dur. Feokromositoma ekarte edilmeden önce İAB yapılmamalıdır [1-3, 6, 39].

4 Görüntüleme özellikleri

4.1 Benign adenomlar

Oval veya yuvarlak, genellikle soliter, unilateral, homojen yapıda, düzgün kontürlü, sınırları belirgin, 4 cm den küçük kitlelerdir [31]. Kontrastsız BT'de lezyon < 10 HU ise lipitten zengin adenom olduğu düşünülür. Kontrastsız BT'de dansite >10 HU ise %10–40 olasılıkla lipitten fakir adenom olabilir veya adenom dışı bir kitledir. Bu durumda ayırıcı tanı için kontrastlı BT gereklidir. İntravenoz kontrast madde enjeksiyonundan 10 dakika sonra kontrast maddenin % 50'den fazlası wash-out oluyor ise kitlenin adenom olduğu düşünülür. Ayrıca bening adenomlar MR' da sinyal kaybına uğrarlar (yağ baskılanması) ve T-1/T-2 ağırlıklı MR sekanslarında karaciğerle aynı yoğunlukta görüntülenirler [4, 6].

4.2 Feokromositoma:

Genellikle 4 cm'den büyük, soliter, unilateral, oval veya yuvarlak, sınırları düzenli, heterojen kistik yapıdadır ve vaskülaritesi artmıştır. Hemoraji, kalsifikasyon, kistik nekrotik alanlar içerir. Dansitesi kontrastsız BT'de >20 HU, 30. dakikadaki geç çekimlerde > 40 HU'dir. Hipervaskularizasyon nedeni ile kontrastı yoğun olarak tutar. İntravenoz kontrast madde enjeksiyonundan 10 dakika sonra kontrast maddenin % 50'den daha azı wash-out olur. BT' nin adrenal feokromositoma tayininde sensitivitesi % 93-100' dur. MR' da sinyal kaybına uğramaz. T2'de karaciğere göre hiperintenstir [4, 6].

4.3 Adrenokortikal Karsinomlar:

Yoğun, soliter, unilateral, heterojen, düzensiz konturlu, genellikle 4 cm büyük kitlelerdir. Kalsifikasyon, nekroz ve hemoraji görülebilir ve komşu dokuları invaze edebilir. Dansitesi kontrastsız BT'de > 20 HU, 30. dakikadaki geç çekimlerde > 40 HU' dir. İntravenoz kontrast madde enjeksiyonundan 10 dakika sonra kontrast maddenin % 50'den daha azı wash-out olur. Adrenokortikal karsinomlar MR' da T1 sekansında karaciğere göre daha az yoğundur; T2'de

ise karaciğere göre daha yoğundur. Ayrıca adrenokartikal karsinomlar MR'da sinyal kaybına uğramazlar [4, 6].

4.4 Metastazlar

Adrenal metastazlar genellikle düzensiz, homojen olmayan yapıya sahiptirler ve bilateraldirler. Kontrastsız BT'de dansitesi >20 HU, 30. dakikadaki geç çekimlerde ise > 40 HU'dir. İntravenoz kontrast madde enjeksiyonundan 10 dakika sonra kontrast maddenin % 50'den daha azı wash-out olur. Adrenokortikal karsinomlarda olduğu gibi metaztalarda MR' da T1 sekansında karaciğere göre daha az yoğundur; T2'de ise karaciğere göre daha yoğundur. Ayrıca metastazlarda MR'da sinyal kaybına uğramazlar [4, 6].

4.5 Tedavi

Adrenal insidentalomada tedavi kararı lezyonun malignite risk faktörleri ve fonksiyonel durumuna göre verilir.

4.6 Tek taraflı adrenal kitleler:

Feokromositomalı ve primer aldosteronizmli bütün hastalar cerrahiye verilmelidir. Subklinik Cushingli hastaların ameliyatları konusunda mutlak bir fikir birliği yoktur. Hangi hastanın ileride aşikar cushing sendromuna dönüşüceğinin önceden belirlemek mümkün değildir. Hiperkortizoleminin uzun süreli komplikasyonlarından korumak için hastaların opere edilmeleri düşünülebilinir. Farklı görüşler olmakla birlikte özellikle genç hastalarda ve diyabet, hipertansiyon, obezite, düşük kemik kitlesi gibi kortizol fazlalığının neden olabileceği hastalığı olan hastalarda kortizol fazlalığı iyi bir şekilde dökümente edilmiş ise unilateral adrenalektomi düşünülebilinir [17, 18]. Görüntüleme yöntemleri ile şüpheli görüntüsü olan hastalara cerrahi planlanmalıdır. Görüş birliği olmamakla birlikte 4 cm'den büyük kitlelerde adrenokortikal karsinom veya metastaz nedeniyle cerrahi düşünülmelidir. Klinisyenlerin çoğu adrenal insidentalomada cerrahi kararında hastanın yaşı ve 4 cm'yi cut-

off değeri alarak tedavi planını belirlemektedirler. 4 cm'den küçük non-fonksiyonel kitleli vakalar benign görüntüleme özelliklerine sahipse, hastalar ilk yıl üç veya altı aylık aralarla izlenmeli, tümörde boyut artışı yoksa yılda bir tekrarlayan görüntüleme yöntemleriyle değerlendirilmelidirler. Kitlenin takibinde 1 cm'den fazla büyüme olur ise cerrahi olarak çıkarılmalıdır [4, 6, 40, 41]. Hastalar görüntüleme yöntemleri ile 5 yıl boyunca takip edilmelidirler. 5 yıldan sonraki takiperinin nasıl olacağı ise net değildir [42, 43]. Benign bir adrenal kitlenin malignineye dönüşümü nadirdir.

4.7 Bilateral adrenal kitleler:

Bilateral adrenal kitlelerin tedavisi unilateral kitlelerden farklıdır. ACTH bağımsız bilateral makronodüler adrenal hiperplazi vakalarında cerrahi endikasyonu yoktur. Bilateral adrenal kitlesi olan hastalar konjenital adrenal hiperplazi açısından araştırılmalıdırlar [1, 2, 4, 6].

4.8 Hormonal inceleme:

Adrenal kitlesi olan hastalar tanı anında klinik özelliğine göre hormonal olarak değerlendirildikten sonra (fonksiyonel olarak inaktif ise) hastalar yıllık olarak hormonal aktiviteleri açısından klinik özelliklerine göre tekrar değerlendirilmelidirler. Kitlenin hormonal olarak takibide 5 yıl önerilmektedir [1, 2, 4, 6].

5 AMAÇLAR

FDG PET-BT onkolojik hastalıklarda tanı, evreleme ve tedaviye yanıt amaçlarıyla kullanılan çok değerli bir görüntüleme tekniğidir [44]. FDG PET-BT'nin kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır, bu nedenle onkolojik hastalarda FDG PET-BT çekiminden sonra adrenal bezde FDG tutulumu olan kitleler ile sık karşılaşılmaya başlanılmıştır. Onkolojik hastalarda adrenal kitlenin tanısı uygun bir tedavi seçiminin yapılması ve prognozun değerlendirilmesi için gereklidir [45]. Ancak adrenal glanddaki kitlenin malign/benign ayırımı konusunda yardımcı olacak bilinen bir SUV cut-off değeri yoktur.

Bizim bu araştırmadaki amacımız endokrin polikliniğinde adrenal kitle nedeniyle takip edilmiş ve yapılan tetkiklerle benign ve non-sekretuar adenom olarak değerlendirilmiş hastalardan, adrenal kitleyi değerlendirmek için FDG PET-BT çekilmiş hastaları retrospektif olarak inceleyip benign adenomlar için bir SUV ortalama değeri belirlemektir.

6 GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmanın tipi: Retrospektif bir araştırmadır.

Araştırmanın yeri: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji Bilim Dalı ve Nükleer Tıp Ana Bilim Dalı.

Araştırmanın başlama ve bitiş tarihi: 01 Mart 2013 – 01 Mayıs 2013

Örneklem büyüklüğü: Araştırmaya 01 Ocak 2010 – 01 Ocak 2013 yıllar arasında adrenal insidentaloma tanısı almış ve araştırma protokolüne uygun tüm hastalar dahil edilecektir.

6.1.1 Hastaların özellikleri:

- ✓ Hastaların çalışmaya alınma kriterleri:

- Unilateral veya bilateral 1 cm'nin üzerinde adrenal insidentaloma saptanmış ve üst batın BT/MR görüntüsü olan ve adrenal kitlenin malign ve benign ayrımı için PET-BT çekilmiş hastalar,
- Hormonal olarak aktivitesi subklinik cushing sendromu, feokromasitoma ve primer aldosteronizm açısından değerlendirilmesi yapılmış adrenal insidentalomalı hastalar,

- ✓ Hastaların çalışmaya alınmama kriterleri:

- Yok

6.1.1.1 Veri toplama:

Hasta dosyaları ve hastane bilgi sistemi incelenerek toplandı.

6.1.1.1.1 Hastalırın demografik ve klinik özellikleri

- Hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet),
- Özgeçmişi (Kanser, hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabet, koroner arter hastalığı öyküsü) ve kullandığı ilaçlar,
- Alışkanlıklar: Sigara ve alkol kullanımı,
- Hastanın fizik muayenesinde kan basıncı, boy, kilo ölçümleri kayıt edildi.

6.1.1.1.2 Laboratuar ölçümleri

- Bazal kortizol ve ACTH düzeyi, 1 mg DST ve 2 mg DST sonrası kortizol ve ACTH düzeyi, gece yarısı kortizol düzeyi, plazma aldosteron/renin aktivitesi oranı, 24 saatlik

idrarda serbest kortizol miktarı ve katekolamin metabolitlerinin atılımı (metanefrin, normetanefrin, dopamin, vanilmandelik asit, 5-HİAA ve homovalinik asit), karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri, hemogram, lipid profili, hs-CRP ve açlık kan şekeri kayıt edildi.

6.1.1.1.3 Görüntülemeleri

- Hastanın çekilmiş olan üst abdomen BT/MR'da belirtilen insidentalomanın boyutu ve görüntü özellikleri ayrıca çekilmiş PET-BT'deki adrenal kitlenin SUV değeri kayıt edildi.

6.1.2 Laboratuvar değerlendirme

Hastaların hormonal değerlendirilmesi adrenal kitle saptandığında ve sonrasında yılda bir kez yapılmıştır. Hormonal değerlendirmede hastaların sabah saat 8.00'de bazal kortizol ve ACTH düzeyleri ölçüldü. Hastaları hiperkortizolemi açısından taramak amacıyla gece 23.00'de 1 mg dekzametazon oral yolla verilerek ertesi gün sabah 08.00'de serum kortizolü ölçüldü. Sabah serum kortizol değeri 1.8 µg/dl'nin altında olan hastalar kortizol sekresyonu açısından non-sekretuar olarak kabül edildi. Sabah kortizol değeri ≥ 1.8 µg/dl olan hastalara 2 gün 2 mg DST yapıldı ve işlem sırasında 6 saatte bir 0.5 mg dekzametazon oral olarak verildi. Sonucu < 1.8 µg/dl olan hastalar yine kortizol sekresyonu açısından non-sekretuar olarak kabül edildi. Kortizol sonucu ≥ 1.8 olan hastalardan aşağıdaki kriterlerden en az bir tanesinin olması durumunda bu hastalar subklinik cushing sendromu olarak kabül edildi; ACTH<5 pg/ml, 24 saatlik idrarda serbest kortizol atılımının >110 µg/gün, gece yarısı kortizolün>7.5 µg/dl.

Feokromasitoma açısından hastalar 24 saatlik idrarda artmış metanefrin (52-341 µg /24 saat), normetanefrin (88-444 µg/24 saat) ve VMA düzeyleri ile değerlendirildi. Hastaların katekolamin metabolitleri HPLC (yüksek performans likit kromotografi) yöntemiyle Eureda SRL kiti kullanılarak Schimadzu LC20 (Kyoto, Japonya) cihazı ile çalışılmıştır.

Primer hiperaldosteronizm açısından hipertansif hastalar plazma aldosteron/renin aktivite oranı ile tarandı. Bu oran >25 olan hastalara salin infüzyon testi yapıldı.

Serum glikoz, kreatinin, alanin aminotransferaz (ALT), total kolesterol, yüksek dansiteli kolesterol (HDL), trigliserid, hs-CRP düzeyleri otoanalizer ile ölçüldü (Abbott Architect C 16000, IL, USA). Düşük dansiteli kolesterol (LDL) ise Friedewald formülü kullanılarak hesaptandı (LDL=total kolesterol-(HDL+Trigliserid/5). Hastaların serum kortizolü (Abbott architect i4000, IL, USA) ve ACTH (Siemens 2000XPİ, Almanya) düzeyi kemiloimmünesens yöntemiyle ile çalışıldı.

6.1.3 Radyolojik değerlendirme

6.1.3.1 Manyetik rezonans (MR)

Hastalar başlangıç vizitindeki adrenal MR görüntülemelerindeki özelliklerine göre değerlendirildi. Adrenal adenomun homojen, sınırlarının belirgin ve düzenli olması benign kriter olarak kabül edildi. Ayrıca faz dışı MR görüntülemede adrenal bezin lipid içeriğinden dolayı adrenal bezde sinyal kaybı olur. Faz görüntülemesinde ise göreceli olarak parlaklık olur bu olaya ‘‘kimyasal baskılanma’’ denir. MR görüntülemede kimyasal baskılanma saptanan hastalarda benign olarak kabül edildi. Hastaların 6 ay sonraki adrenal MR görüntülemeleri tekrar incelendi adenomun boyutunda 1 cm veya daha fazla büyüme olan kitle malignite şüpheli olarak kabül edildi. 6 aylık takip sonrası kitlenin boyutunda anlamlı bir büyüme saptanmaz ise kitleyi benign olarak kabül eden araştırmalar vardır [32, 46]. Bizde araştırmamızda 6 ay sonraki MR görüntülemede anlamlı boyut artışı olmayan ve diğer benign özellikleri devam eden adrenal kitleleri benign olarak kabül ettik.

6.1.3.2 Pozitron emüsyon tomografi (PET)

Görüntülemeler en az altı saat açlık sonrası ve açlık kan şekeri (AKŞ) 200 mg/dl altında olan hastalarda yapıldı. Enjekte edilen F-18 FDG (Monrol, Eczacıbaşı) dozları 5.7-12.8 mCi (210-473 MBq) arasındaydı. Görüntülemelerde oral kontrast kullanıldı. Enjeksiyondan bir saat sonrasında atenüasyon düzeltme amaçlı düşük doz BT çekimi yapıldı. Tanısal olmayan BT

görüntüleri 50-100 mAs ve 120 kVp değeri ile kesit kalınlığı beş mm, rotasyon süresi 0.5 sn, yatak hızı 39mm/sn ve 512x512 matriks ile elde edildi. BT görüntülerini takiben proksimal uyluktan vertekse doğru supin pozisyonda, altı-yedi yatak pozisyonunda ve her yatak pozisyonu bir buçuk-iki dakika süreli PET görüntüleri elde edildi. PET/BT cihazı Philips Gemini TF (time-of-flight) markaydı. Görüntüleme 3D mod ile yapıldı. Cihaz rezolüsyonu 4.7 mm, kristal maddesi LYSO, kristal boyutları 4x4x22 mm, kristal sayısı 28.336'dır. Dedektör pixelar, transvers FOV 576 mm, aksiyel FOV 180 mm'dir. Rekontrüksiyon için iteratif algoritma kullanıldı.

PET'in en önemli özelliklerinden biri sonuçların sayısal olarak raporlanabilmesidir. Bu amaçla klinik çalışmalarda vizüel değerlendirmeyi desteklemek amacıyla yarı sayısal bir değer olan SUV kullanılır. Bu değer, dokudaki (lezyondaki) FDG aktivitesini gösteren ve malign ile benign dokuların ayırımında kullanılan yarı kantitatif bir kriterdir. SUV değerinin belirlenmesinde "Region Of Interest" (ROI) adı verilen ilgi alanı çizilir. SUV hesaplanırken ROI içerisindeki FDG akümülasyonu, hastaya enjekte edilen total FDG dozu ve hasta ağırlığı veya vücut yüzey alanına göre normalize edilir. Bu düzeltme sayesinde farklı hastalardaki FDG tutulumunu karşılaştırmak mümkün olmaktadır.

SUV değeri seçilmiş bir ROI içerisindeki ortalama aktivitenin enjekte edilen doza bölünmesi ile elde edilir [47].

$$\text{SUV} = \frac{\text{Dokudaki (tümördeki) aktivite konsantrasyonu (mCi/ml veya Bq/ml)}}{\text{Enjekte edilen aktivite (mCi veya Bq) / vücut boyutları *}}$$

**Vücut ağırlığı, vücut yüzey alanı veya yağsız vücut kitlesi alınabilir.*

7 VERİ ANALİZİ

İstatistiksel analizler PASW Statistics 18 programında yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler yüzde dağılımları, ortalama ve standart sapma değerleri verilerek sunuldu. Hastalar non-sekretuar adrenal adenom, subklinik cushing sendromu ve malign olarak 3 gruba ayrıldı. Hastaların sürekli değişken verileri ortanca (minimum-maksimum) şeklinde verildi. Bu üç grup arasındaki sürekli değişkenler Kruskal Wallis testi kullanılarak karşılaştırıldı. Yapılan Kruskal-Wallis istatistiksel analizde her üç grup arasında kilo, BMI, adrenal bezin boyutu, SUV indeksi, A1C, hs-CRP, bazal ACTH, 1 mg DST sonrası sabah kortizolü, 2 mg DST sonrası sabah kortizolü ve gece kortizolü ortancaları açısından fark saptandı. Farkın hangi gruptan kaynaklandığını anlamak için post-hoc analiz yapıldı ($p=0.005/3=0.016$).
Adrenal kitlelerin yerleşimine göre sağ ve sol adrenal bezdeki kitle sayıları χ^2 testi kullanılarak karşılaştırıldı. Hastalar cinsiyet dağılımı açısından χ^2 testi kullanılarak karşılaştırıldı.

Hastalar hipertansiyon, hiperlipidemi, glikoz metabolizma bozukluğu ve koroner arter hastalığı varlığı açısından χ^2 testi kullanılarak karşılaştırıldı.

Adrenal bezin SUV indeksi ile hastaların demografik ve laboratuvar sonuçları arasındaki ilişki Spearman's korelasyon analizi kullanılarak değerlendirildi. Korelasyon analizinde adrenal kitle SUV indeksi ile aralarında ilişki saptanan adrenal kitle boyutu, BMI ve hs-CRP'nin SUV indeksi üzerine olan etkisini değerlendirmek için bir lineer regresyon modeli oluşturuldu. Entered metodu kullanılarak analiz gerçekleştirildi.

SUV ortalama değerinin malignite açısından sensitivite ve spesifitesini belirlemek için malignitesi olan hastalar ile olmayan hastalar ROC eğrisinde değerlendirildi. SUV ortalama değeri olarak 2.5/3/3.5/4/4.5 için sensitivite ve spesifiteleri belirlendi. Bu değerlerin pozitif ve negatif prediktif değerleri çapraz tablo kullanılarak hesaplandı.

Patoloji sonucuna göre adrenal adenom ve malign kitle olduğu bilinen hastaların adrenal kitle SUV ortalama değerleri ve boyutları Mann-Whithney U testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Bu iki grup arasında da ROC analizi yapılmış malignite açısından sensitivite ve spesifiteyi belirlemek için SUV ortalama değeri belirlenmişti(2.5/3/3.5/4). Bu değerler çapraz tablo yöntemi ile incelenerek malignite acısından pozitif ve negatif prediktif değerler belirlenmiştir.

Testin genel gücü (test geçerliliği) ise gerçekte hasta ve gerçekte sağlam olan hastaların sayısının tüm gruba bölünerek % ifadesi olarak gösterilmiştir.

Sonuçların değerlendirilmesi için %95 güven aralığında % 5 hata payı dikkate alınarak p< 0.05 değeri anlamlılık değeri kullanıldı.

8 ARAŞTIRMANIN ETİK YÖNÜ

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu onayı alındı (Karar No:2013/12-11, Protokol No: 972-GOA, Tarih: 04.042013).

9 SONUÇLAR

Araştırmaya 91 (% 62.8) kadın ve 54 (%37.2) erkek olmak üzere toplam 145 hasta dahil edildi. Araştırmaya dahil edilen hastalar arasında kadın hasta sayısı erkek hasta sayısından istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha fazlaydı (p=0.002). Araştırmadaki 116 (% 80) hastada inaktif-benign adenom, 14 (% 9.7) hastada subklinik cushing sendromu ve 15 (% 10.3) hastada adrenal malign kitle vardı. İnaktif-benign adrenal adenomlu hastaların 29 tanesi adrenal kitlenin boyutu nedeniyle veya MR görüntülemede saptanan malignite kuşkusu nedeniyle opere edilmiş. Bu hastaların 14 tanesinin patoloji raporu benign adrenal adenom olarak raporlanmış 15 tanesi ise malign olarak raporlanmış hastalardan oluşmaktadır. Diğer 102 hastada adrenal MR ve PET görüntülemeden sonra ortalama 24.7 ay takip edilmiş; kitlede büyüme ve hormonal olarak aktivite saptanmamıştır. Adrenal kitlelerin % 47.6'sı sağ adrenal bezde, % 37.9'u sol adrenal bezde ve % 14.5'i bilateral saptandı (Tablo 1). Sağ ve sol adrenal bezlerde kitle görülme sıklığı açısından karşılaştırıldığında iki taraf arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0.209). Ayrıca malignitesi olan hastalarda beklenenin aksine adrenal kitleler tek taraflıydı. Hastaların ayrıntılı klinik, demografik ve laboratuvar özellikleri tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 1. Adrenal kitlelerin yerleşimi

Adenal kitlelerin yerleşimi	**Sayı (%)**	**p**
Sağ adreanal gland	69 (47.6)	0.209
Sol adrenal gland	55 (37.9)	
Bilateral	21(14.5)	

Adrenal kitlelerin yerleşimine göre sağ ve sol adrenal bezdeki kitle prevalansı χ^2 testi ile karşılaştırıldı. Araştırmaya alınan hastaların sağ adrenal bezinde kitle prevalansı sol adrenal beze göre daha yüksek saptanmıştır. Ancak sağ ve sol adrenal bezlerde kitle prevalansı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0.209).

9.1.1 Hastaların klinik, laboratuvar ve demografik verilerinin karşılaştırılması

Tablo 2. Non-fonksiyone adrenal adenomu, subklinik cushing sendromu ve malignitesi olan hastaların klinik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

Değişkenler	Non-fonksiyone adrenal adenom	Subklinik cushing senromu	Malignite	p
Yaş (yıl)	59 (35-79)	56 (31-67)	65 (29-78)	0.313
Cinsiyet				0.714
Kadın (%)	73 (62.9)	7 (50)	11 (73.3)	
Erkek (%)	43 (37.1)	7 (50)	4 (26.7)	
Kilo (kg)	77.5 (54-115)	78 (55-97)	68 (54-85)	0.003*
Boy (cm)	162 (147-179)	166 (152-183)	165 (152-175)	0.626
BMI (kg/m²)	30.11 (19.38-47.05)	27.25 (22.10-41.98)	26.44 (19.60-30.12)	0.002*
Adrenal kitle boyutu (mm)	26 (10-65)	27 (10-40)	55 (30-89)	<0.001 *
SUV indeksi	2.3 (1-4.9)	2.8 (1.6-5.1)	4.9 (2.9-6.3)	<0.001 *
Sistolik kan basıncı (mmHg)	130 (90-170)	135 (120-160)	130 (110-150)	0.064
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	80 (60-110)	80 (60-100)	80 (70-100)	0.297
Açlık kan şekeri (mg/dL)	104 (71-179)	100 (72-168)	98 (75-178)	0.700
HbA1C % (Sayı:76/10/6)	6.5 (6.1-9.9)	6.2 (6-7.6)	7.5 (6.1-8)	0.038*
Hs-CRP (mg/L)	2.5 (0.3-7.4)	6.2 (1.1-8.9)	6.5 (3.7-8.9)	<0.001
BUN (mg/dL)	15 (7-40)	15 (10-38)	21 (9-26)	0.282
Kreatinin (mg/dL)	0.7 (0.5-1.7)	0.8 (0.5-1.3)	0.7 (0.5-0.9)	0.201
Na (mg/dL)	140 (136-145)	141 (138-145)	142 (136-145)	0.146
K (mmol/L)	4.3 (3.6-5.5)	4.4 (3.3-5.0)	4.3 (3.3-5.0)	0.754
AST (U/L)	18 (9-58)	19 (8-41)	19 (11-28)	0.956
ALT (U/L)	18 (7-55)	23.5 (7-70)	17 (7-26)	0.301
Total kolesterol (mg/dL)	205 (98-312)	199 (139-266)	193 (155-252)	0.471
LDL kolesterol (mg/dL)	133 (56-183)	132 (77-182)	118 (86-158)	0.536
HDL kolesterol (mg/dL)	49 (13-89)	48 (28-57)	45 (33-73)	0.681
Trigliserid (mg/dL)	135 (52-379)	122 (52-251)	136 (53-251)	0.19
WBC (/mm³)	7.900 (4.000-14.600)	7.600 (4.500-10.700)	7.400 (4.000-14.600)	0.958
Hgb (g/dL)	13.15 (9.90-16.90)	13.8 (11.0-15.90)	13.5 (10.70-15.70)	0.341
MCV (fL)	88.4 (83-104)	87.7 (82-93)	86.7 (83-98)	0.643
PLT (10^3/µL)	249 (117-434)	246 (180-300)	261 (148-413)	0.47
MPV(fL)	8.6 (6.9-12)	8.9 (6.6-11.5)	8.6 (7.1-11.4)	0.44

Veriler median (minimum-maksimum) olarak gösterilmiştir, *p<0.05

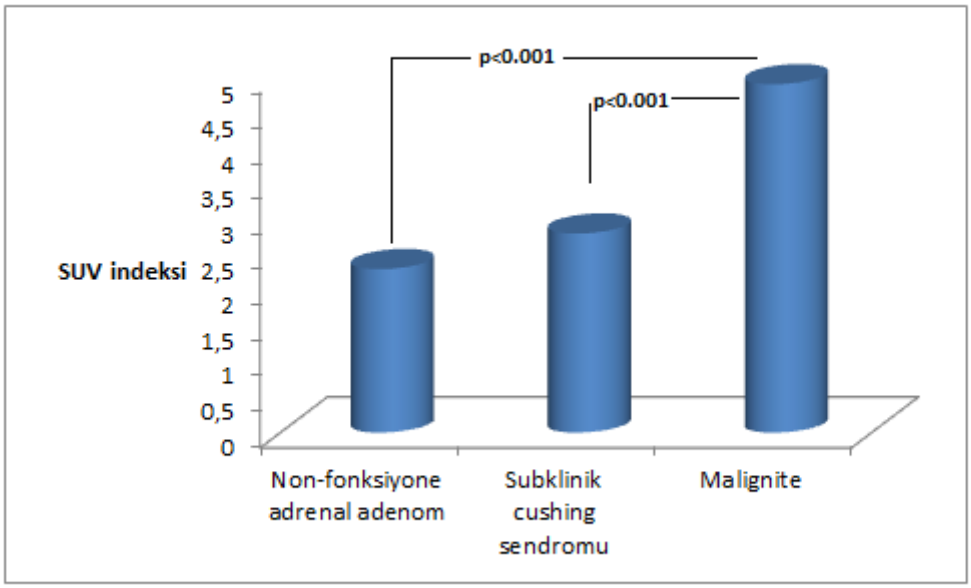
Üç gruptaki hastaların klinik, demografi ve laboratuvar özellikleri Kruskal-Wallis istatistiksel yöntemi ile karşılaştırıldı. Her üç gruptaki hastalar arasında yaş ve cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.313$, $p=0.714$ sırasıyla). Hastaların açlık kan şekeri, böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri, sistolik ve diyastolik kan basınları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$). Her üç grup arasında kilo, BMI, adrenal bezin boyutu, SUV indeksi, A1C, hs-CRP düzeyi ortancaları açısından fark saptandı. Farkın hangi gruptan kaynaklandığını anlamak için post-hoc analiz yapıldı ($p=0.005/3=0.016$). Post-hoc analizde ise malignitesi olan hastalarda kilo her iki gruptanda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha düşük saptandı ($p<0.001$). BMI ise non-fonksiyone adenomlu hastalarda malignitesi olan hastalara göre anlamlı bir şekilde yüksekti ancak subklinik cushing sendromlu hastalara göre iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p<0.001$, $p=0.102$ sırasıyla). Malingitesi olan hastalarda adrenal kitlenin boyutu her iki gruptaki hastalara göre anlamlı bir şekilde yüksekti ($p<0.001$). Subklinik cushing sendromu olan hastalarla non-fonksiyone adrenal adenomu olan hastaların adrenal kitle boyutu arasında anlamlı bir farkı yoktu ($p=0.742$). SUV indeksi açısından ise subklinik cushing sendromu olan hastalar ile non-fonksiyone adrenal kitlesi olan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.044$). Adrenal malignitesi olan hastalarda adrenal SUV indeksi her iki gruba göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek saptandı ($p<0.001$). HbA1C değeri ve subklinik cushing sendromlu hastalarda malignitesi olan hastalara göre anlamlı bir şekilde düşük saptandı ($p=0.011$). Hs- CRP düzeyi ise non-fonksiyone adrenal kitlesi olan hastalarda hem subklinik cushing sendromu olan hastalara göre hemde malignitesi olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha düşüktü ($p<0.001$).

Tablo 3. Non-fonksiyone adrenal adenomu, subklinik cushing sendromu ve malignitesi olan hastaların hormonal verilerinin karşılaştırılması

Değişkenler	Non-fonkiyone adrenal adenom	Subklinik cushing senromu	Malignite	p
Bazal sabah kortizolü (mg/dL)	12 (6.1-28.6)	13.7 (10-24.4)	12.7 (6.1-25.4)	0.065
Bazal sabah ACTH düzeyi (pg/mL)	12.4 (1.8-31.4)	7.6 (4.6-9.4)	16.8 (5.9-26.9)	<0.001*
1 mg DST sonrası sabah kortizolü (mg/dL)	1.2 (0.1-8.8)	3.3 (2.5-4.6)	1.2 (0.5-5.8)	<0.001*
2 gün 2 mg sonrası sabah kortizolü (mg/dL) (sayı:17/14/3)	1.5 (0.6-1.7)	2.4 (0.7-4.2)	1.5 (0.8-1.6)	<0.001*
Gece yarısı kortizolü (sayı:35/14/5)	3.8 (1.9-5)	8 (5.8-12)	4.7 (4.7-10.9)	<0.001*
24 saatlik idrarda serbest kortizol (µg/gün)	-	125 (77-135)	-	-
Aldesteron/Renin aktivitesi (sayı:49/7/5)	7.31 (5.75-12.54)	7.12 (5.15-11.91)	7.51 (5.05-12.10)	0.549
24 saatlik idrarda metanefrin düzeyi(µg/gün)	69.2 (9.1-245)	54.7 (32.2-208.6)	54.9 (17.1-131.1)	0.619
24 saatlik idrarda normetanefrin düzeyi (µg/gün)	169.5 (26.8-397.3)	135 (69-349.3)	134.2 (59.5-265.2)	0.156
24 saatlik idrarda dopamin düzeyi (µg/gün)	109.6 (6.6-225)	107.9 (62.5-204.4)	95 (72.3-208.8)	0.285
24 saatlik idrarda 5-HİAA düzeyi (µg/gün)	2.38 (1.2-10.8)	3.19 (1.1-9.2)	2.1 (1.1-10.8)	0.334

Veriler median (minimum-maksimum) olarak gösterilmiştir,

Üç gruptaki hastaların adrenal kitlelerinin hormonal sekresyon açısından karşılaştırılması Kruskal-Wallis testi kullanılarak yapılmıştır. Hastaların bazal serum kortizol düzeyleri, 24 saatlik idrarda bakılan metanefrin, normetanefrin, dopamin ve 5-HİAA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$). Üç grup arasında bazal ACTH, 1 mg DST sonrası sabah kortizolü, 2 mg DST sonrası sabah kortizolü ve gece kortizolü ortancaları arasında fark saptandı. Farkın hangi gruptan kaynaklandığını anlamak için post-hoc analiz yapıldı ($p=0.005/3=0.016$). Bazal ACTH düzeyi subklinik cushing sendromlu hastalarda diğer iki gruptaki hastalara göre istatistiksel olarak daha düşüktü ($p<0.001$). 1 mg DST sonrası bakılan sabah serum kortizol düzeyi ise subklinik cushing sendromlu hastalarda beklendiği gibi diğer iki gruptaki hastalara göre anlamlı bir şekilde yüksek saptandı ($p<0.001$). Yine 2 gün 2 mg DST sonrası bakılan sabah kortizolü ise subklinik cushing sendromlu hastalarda non-fonksiyone adrenal adenomlu hastalara göre anlamlı bir şekilde yüksekti ($p<0.001$). Gece yarısı kortizolüde subklinik cushing sendromlu hastalarda her iki gruptaki hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p<0.001$).



Şekil 3. Non-fonksiyone adrenal adenom, subklinik cushing sendrom ve maligniteli hastaların SUV ortalama indeksinin karşılaştırılması.

Tablo 4. Hastaların hipertansiyon, hiperlipidemi, koroner arter hastalığı ve glikoz metabolizma bozukluğu açısından karşılaştırılması

Değişkenler	Non-fonkiyone adrenal adenom	Subklinik cushing senromu	Malignite	p
Hipertansiyon öyküsü				0.376
var (%)	54 (46.6)	9 (64.3)	8 (53.3)	
yok (%)	62 (53.4)	5 (37.5)	7 (46.7)	
Glikoz metabolizma bozukluğu				0.875
var (%)	60 (51.7)	10 (71.4)	6 (40)	
yok (%)	56 (48.3)	4 (28.6)	9 (60)	
Hiperlipidemi öyküsü				0.041*
var (%)	28 (24.1)	8 (57.1)	6 (40)	
yok (%)	88 (75.9)	6 (42.9)	9 (60)	
Koroner arter hastalığı öyküsü				0.22
var (%)	11 (9.5)	1 (8.3)	0 (0)	
yok (%)	105 (90.5)	13 (92.9)	15 (100)	

*p<0.05

Üç gruptaki hastalar hipertansiyon, hiperlipidemi, glikoz metabolizma bozukluğu ve koroner arter hastalığı varlığı açısından χ^2 testi kullanılarak karşılaştırıldı. Hipertansiyon, glikoz metabolizma bozukluğu ve koroner arter hastalığının varlığı açısından üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı($p>0.005$). Hiperlipidemi varlığı açısından ise üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0.041$). Yapılan post-hoc analizde farkın subklinik cushing sendromu olan hastalar ile non-fonksiyone adrenal adenomu olan hastalardan kaynaklandığı anlaşıldı. Subklinik sendromu olan hastalarda non-fonksiyone adenomu olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde hiperlipidemi varlığı daha fazla saptandı.

Tablo 5. Patoloji sonucuna göre adrenal adenom saptanan hastalar ile malign saptanan hastaların adrenal kitlelerinin SUV ve boyut açısından karşılaştırılması.

Değişkenler	Benign adrenal kitle n=14	Malign adrenal kitle n=15	p
SUV	3 (2.1-3.9)	4.9 (2.9-6.3)	<0.001*
Boyut (cm)	6.2 (6-6.5)	5.5 (3-8.9)	0.591

Veriler median (minimum-maksimum) olarak gösterilmiştir, *p<0.05

Boyut nedeniyle veya MR görüntülemede malignite yönünde kuşkulu adrenal kitlesi olan 29 hastaya cerrahi uygulanmıştır. Bu hastaların patoloji sonucuna göre 14 hastada benign adrenal adenom, 15 hastada malignite saptanmıştır. Bu hastaların adrenal kitlelerinin SUV ortalama değerleri ve boyutları Mann-Whithney U testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. SUV ortalama değeri maling adrenal kitlesi olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek saptandı (p<0.001). İki grup arasında boyut açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0.591). Patoloji sonucu maling olarak saptanan hastaların kanser türleri tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6. Adrenal kitlesi maling saptanan hastaların kanser türleri

Kanser türleri	Sayı
Akciğer kanseri	5
Kolon kanseri	5
Adreno kortikal karsinoma	3
Renal Cell Ca	2

Tablo 7. Benign adrenal adenomu olan hastalarda SUV ortalama indeksinin gösterilmesi

Benign adrenal adenomlar	Sayı	Ortalama	Minimum	Maksimum	Standart sapma	Standart hata
SUV ortalama değeri	116	2.52	1.0	5.1	0.80	0.07
Takip süresi (ay)	116	24.7	8	36	10.6	0.93

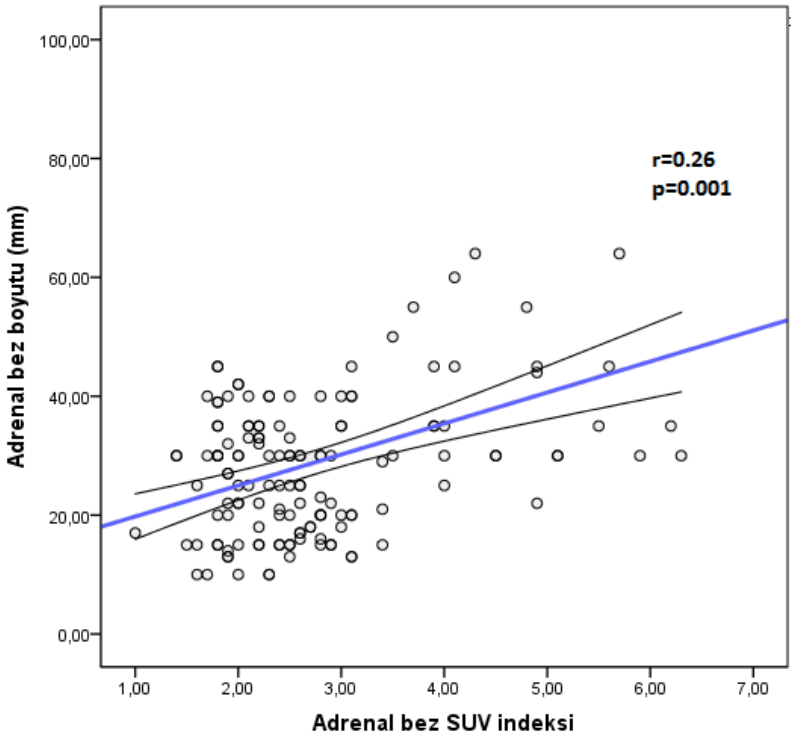
Benign adrenal kitle nedeniyle takip edilen hastaların ortalama takip süresi 24.7 aydı. Bu sürede adrenal kitlelerin hiçbirinde anlamlı bir büyüme saptanmadı. Bu hastaların adrenal kitle SUV ortalama değeri 2.52 olarak saptandı.

9.1.2 Korelasyon analizi

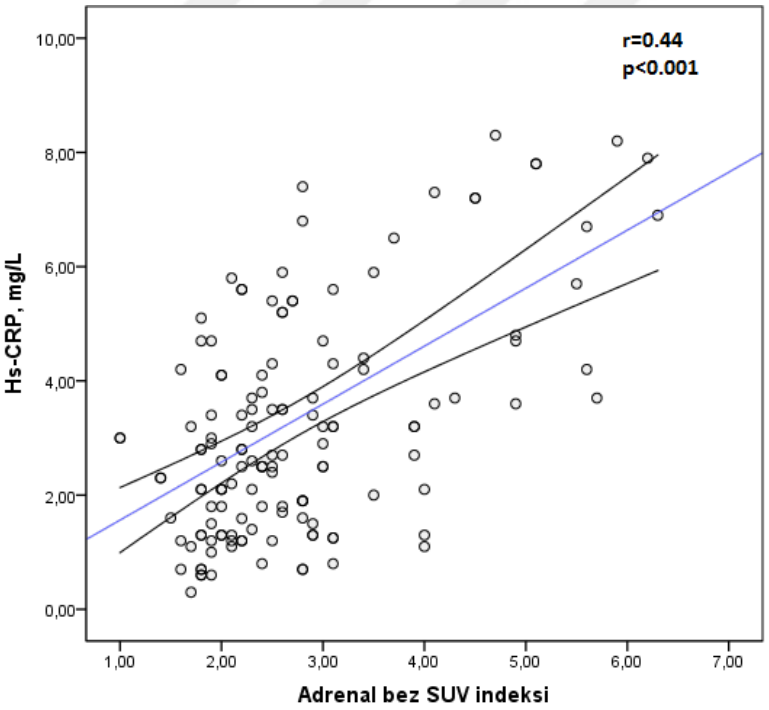
Hastaların demografik ve laboratuar sonuçları Spearman's korelasyon analizi ile değerlendirdi ve sonuçları tablo.8'de verildi. Bu sonuca göre adrenal bezin SUV indeksi ile adrenal bezin boyutu arasında pozitif yönde ve anlamlı bir ilişki vardı (r=0.26, p=0.001). BMI ile adrenal bezin SUV indeksi arasında anlamlı ve pozitif yönde bir ilişki vardı (r=0.18, p=0.025). Ayrıca hs-CRP ile adrenal bezin SUV indeksi arasında anlamlı ve pozitif yönde bir ilişki saptandı (r=0.44, p<0.001). Hastaların yaşı ile SUV indeksi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (r=0.07, p=0.358). Adrenal bezin SUV indeksi ile açlık kan şekeri (r=0.05, p=0.521), serum kreatinin (r=0.1, p=0.828), serum ALT (r=-0.01, p=0.821) düzeyi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Adrenal kitlenin SUV indeksi ile hormon sekresyonu arasındaki incelemede ise; serum bazal kortizol (r=0.02, p=0.759), bazal ACTH (r=-0.01, p=0.842), 1 mg DST sonrası sabah kortizolü (r=0.04, p=0.626) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Ayrıca 24 saatlik idrarda VMA (r=0.05, p=0.509), HVA (r=-0.03, p=0.651), metanefrin (r=0.02, p=0.749), normetanefrin (r=-0.03, p=0.718), dopamin (r=0.09, p=0.267) ve 5-HİAA (r=0.01, p=0.981) ile adrenal bezin SUV indeksi arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Tablo 8. Hastaların SUV ortalama indeksi ile diğer laboratuvar ölçümleri arasındaki ilişki.

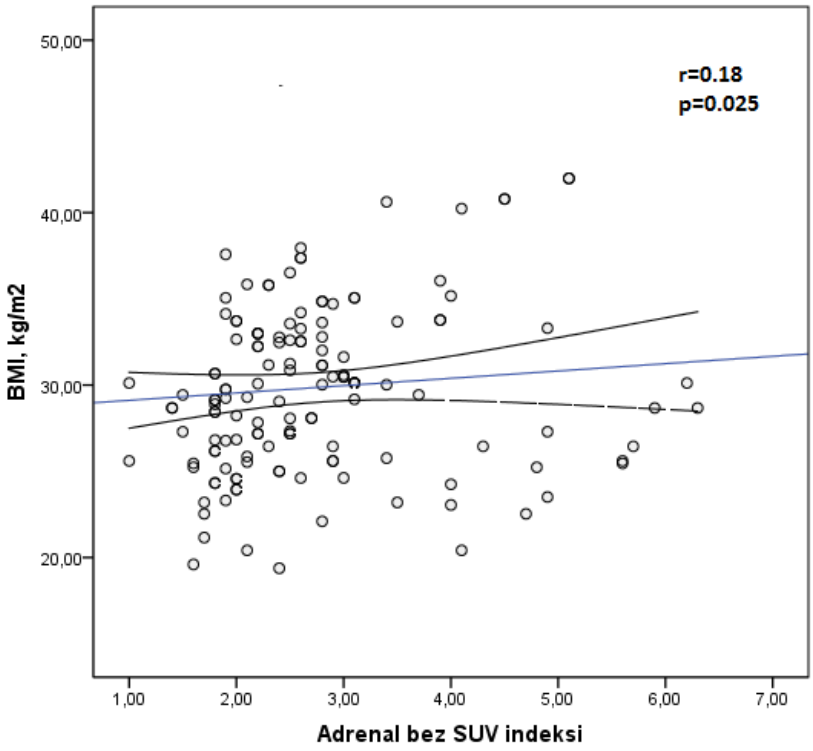
		SUV	Boyut	BMI	Yaş	Hs-CRP	Kreatinin	ALT	AKŞ	Bazal kortizol	Bazal ACTH	1 mg DST	VMA	HVA	Metanefrin	Normetanefrin	Dopamin	5-HİAA
SUV	r	1	0.26**	0.18*	0.07	0.44*	0.01	-0.01	0.05	0.02	-0.01	0.04	0.05	-0.03	0.02	-0.03	0.09	0.01
	p		0.001	0.025	0.358	<0.001	0.828	0.821	0.521	0.759	0.842	0.626	0.509	0.651	0.749	0.718	0.267	0.981
Boyut	r		1	-0.07	-0.20*	0.07	-0.13	0.06	-0.01	-0.02	-0.16*	-0.04	0.20*	0.09	0.03	0.16*	0.06	-0.03
	p			0.369	0.013	0.365	0.100	0.421	0.903	0.802	0.044	0.603	0.014	0.269	0.683	0.044	0.435	0.679
BMI	r			1	-0.01	0.11	0.03	0.21*	0.03	-0.14	-0.10	-0.02	-0.019	-0.04	-0.07	0.07	-0.13	-0.01
	p				0.880	0.173	0.689	0.011	0.668	0.081	0.204	0.766	0.817	0.593	0.379	0.385	0.098	0.955
Yaş	r				1	-0.10	0.23*	-0.29*	0.08	0.07	0.20*	0.04	-0.02	-0.06	-0.07	-0.08	-0.08	-0.12
	p					0.234	0.004	<0.001	0.311	0.353	0.013	0.611	0.784	0.422	0.358	0.310	0.293	0.121
Hs-CRP	r					1	0.08	-0.05	-0.01	0.07	-0.11	0.15	-0.02	0.06	0.06	-0.09	-0.12	0.10
	p						0.324	0.511	0.830	0.382	0.159	0.071	0.812	0.417	0.465	0.280	0.134	0.227
Kreatinin	r						1	-0.06	0.18*	-0.02	0.06	0.09	0.14	-0.02	0.01	-0.08	-0.10	0.11
	p							0.425	0.027	0.808	0.470	0.244	0.093	0.737	0.945	0.289	0.224	0.169
ALT	r							1	0.01	-0.19*	-0.05	0.01	0.40*	0.29*	0.18*	0.25*	0.15	0.23*
	p								0.984	0.021	0.537	0.91	<0.001	<0.001	0.030	0.002	0.059	0.004
AKŞ	r								1	-0.08	0.17*	-0.07	0.17*	0.11	0.03	0.11	0.01	-0.10
	p									0.327	0.034	0.346	0.037	0.164	0.644	0.154	0.884	0.198
Bazal kortizol	r									1	0.13	0.06	0.01	0.01	0.16*	0.01	0.02	-0.10
	p										0.107	0.410	0.859	0.965	0.050	0.879	0.800	0.229
Bazal ACTH	r										1	-0.50*	0.08	-0.02	0.05	-0.07	-0.09	-0.26*
	p											<0.001	0.307	0.765	0.525	0.389	0.249	0.001
1 mg DST kor	r											1	-0.10	-0.04	0.01	0.01	0.04	0.07
	p												0.206	0.589	0.953	0.929	0.590	0.386
VMA	r												1	0.59*	0.35*	0.24*	0.17*	0.45*
	p													<0.001	<0.001	0.003	0.041	<0.001
HVA	r													1	0.22*	0.16*	-0.02	0.35*
	p														0.007	0.042	0.780	<0.001
Metanefrin	r														1	0.32*	0.22*	0.03
	p															<0.001	0.007	0.660
Normetanefrin	r															1	0.143	0.06
	p																0.087	0.448
Dopamin	r																1	0.19*
	p																	0.018
5-HİAA	r																	1



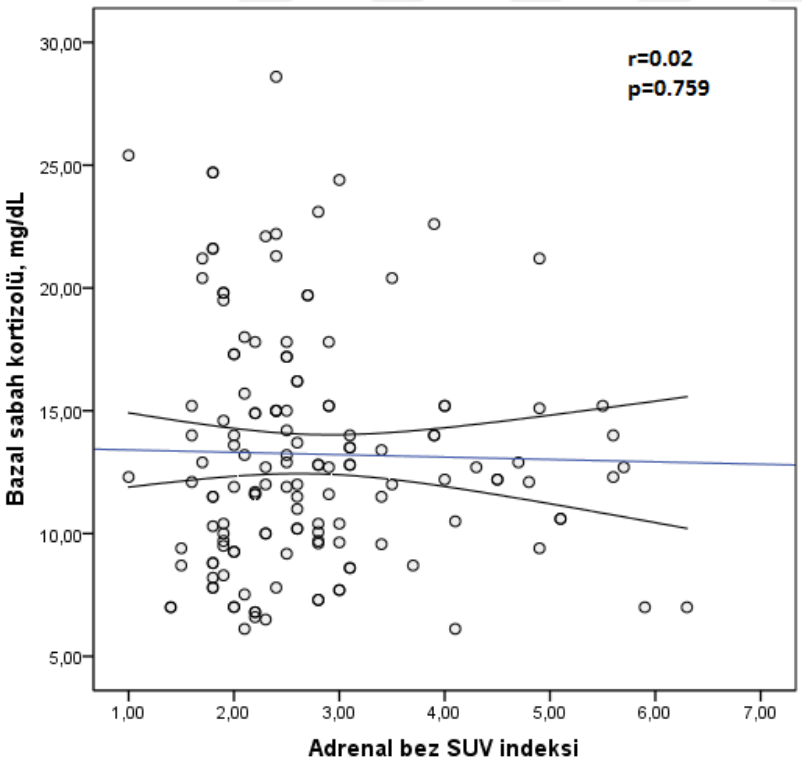
Şekil 4. Adrenal bez boyutu ile SUV indeksi arasındaki ilişki.



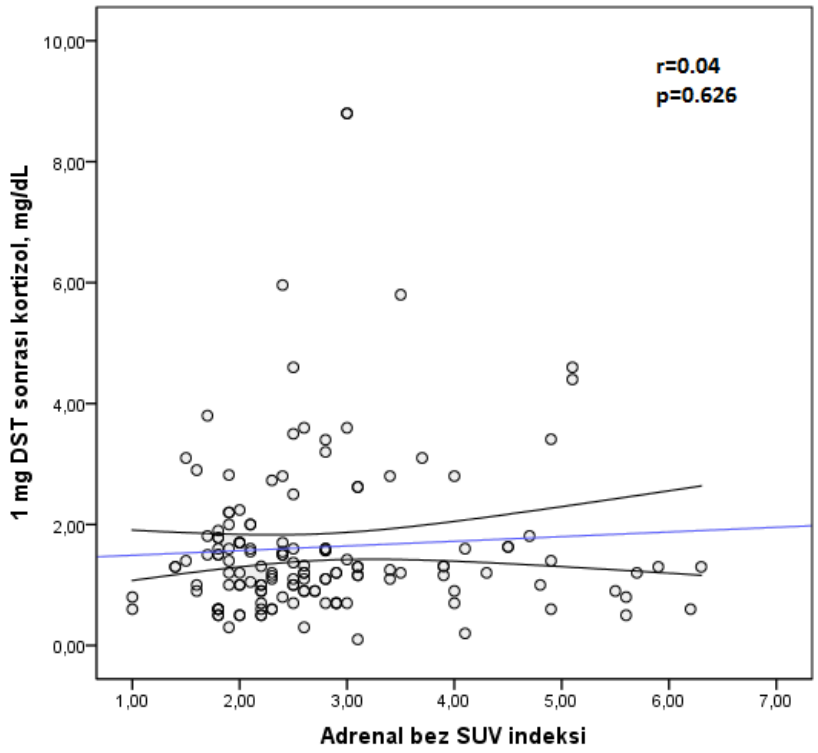
Şekil 5. Adrenal bez SUV indeksi ile hs-CRP arasındaki ilişki



Şekil 6. Adrenal bez SUV indeksi ile BMI arasındaki ilişki.



Şekil 7. Adrenal bez SUV indeksi ile bazal sabah kortizolü arasındaki ilişki.



Şekil 8. Adrenal bez SUV indeksi ile 1 mg DST sonrası ölçülen sabah kortizolü arasındaki ilişki.

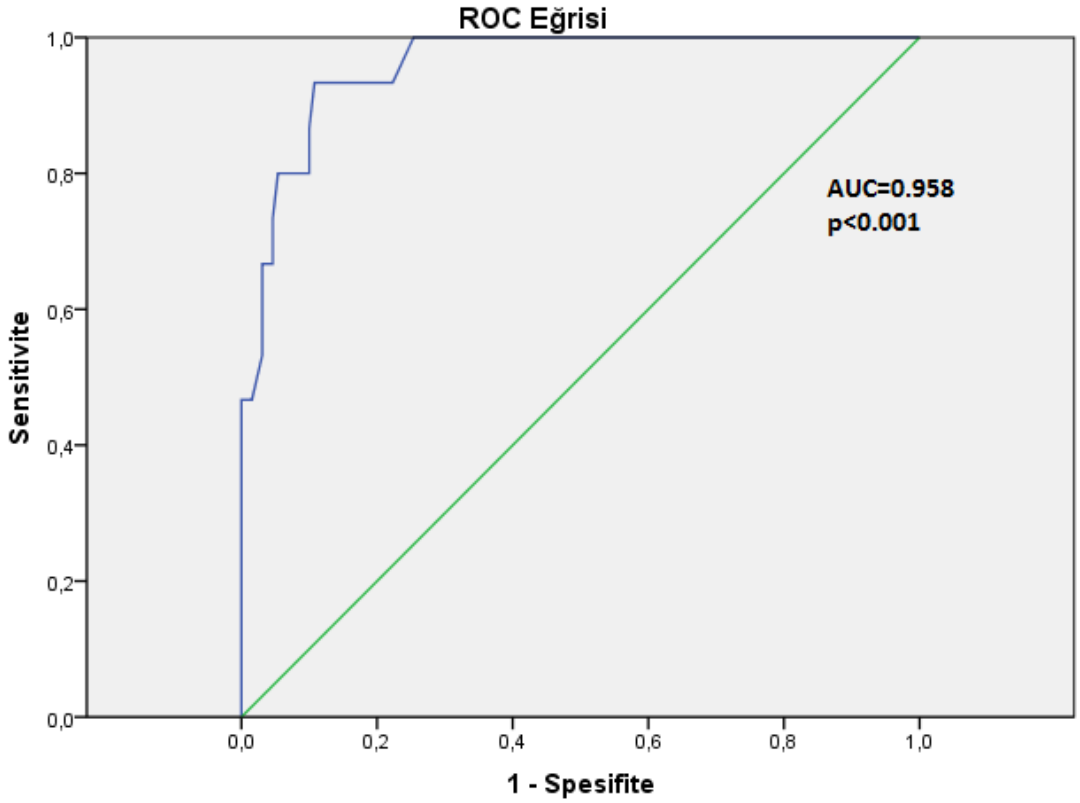
9.1.3 Lineer regresyon analizi

Korelasyon analizinde adrenal kitle SUV indeksi ile aralarında ilişki saptanan adrenal kitle boyutu, BMI ve hs-CRP'nin SUV indeksi üzerine olan etkisini değerlendirmek için bir lineer regresyon modeli oluşturuldu. Entered metodu kullanılarak analiz gerçekleştirildi. Analizin sonucunda adrenal bez boyutunu, hs-CRP'nin ve BMI'in adrenal bez SUV ortalama indeksini etkilemediği saptandı (Tablo.9).

Tablo 9. Lineer regresyon analizi, SUV

	β	CI % 95		p
		minimum	maksimum	
Adrenal bez boyutu	1.31	-2.726	2.427	0.109
BMI	0.96	-0.421	1.418	0.286
Hs-CRP	1.24	-2.162	0.125	0.170

9.1.4 ROC analizleri

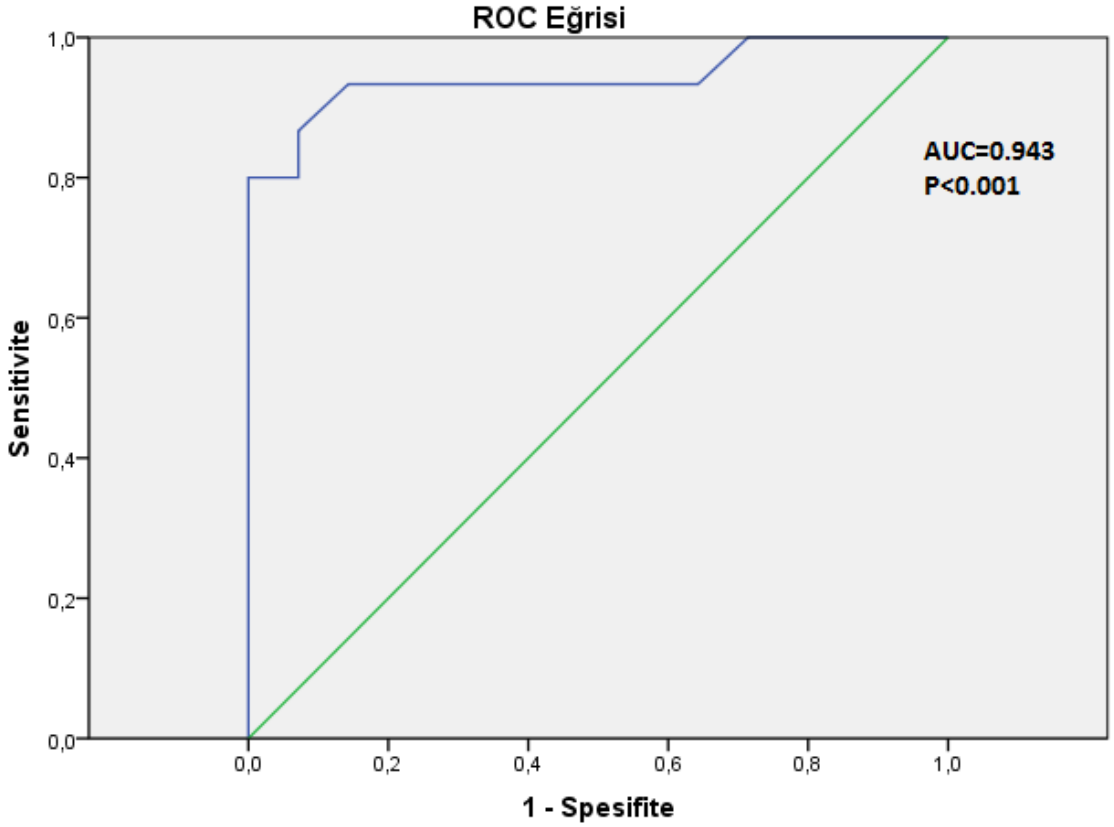


Şekil 9. Benign adrenal adenomlar ile malign adrenal kitlelerin SUV ortalamalarının ROC eğrisi analizi.

Tablo 10. SUV indeksi ortalama değerine göre sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değer ve negatif prediktif değerleri

SUV değeri	Sensitivite %	Spesifite %	Pozitif prediktif değer %	Negatif prediktif değer %	Testin gücü %
2.5	100	60	22.4	100	64.1
3	93	82	36.8	99.1	82.7
3.5	87	89	50	98.3	89.6
4	80	94	63.2	97.6	93.1
4.5	67	94	71.4	96.2	93.7

Tüm benign adrenal kitlesi ile malign adrenal kitlesi olan hastalarda adrenal kitlenin malign/benign ayrımı için yapılan analizde SUV ortalama değeri olarak 3.5'i kullanmak daha uygun gözükmektedir.



Şekil 10. Patoloji sonucuna göre benign adrenal adenom tanısı ve malignite tanısı almış hastaların ROC eğrisi analizi.

Tablo 11. Biyopsi sonucu benign adrenal adenom olan hastalar ile malignite saptanan hastaların SUV ortalama değerine göre sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değer ve negatif prediktif değerleri

SUV değeri	**Sensitivite %**	**Spesifite %**	**Pozitif prediktif değer %**	**Negatif prediktif değer %**	**Testin gücü %**
2.5	100	22	57.7	100	62.0
3	93	72	77.8	90.9	82.7
3.5	86	93	92.9	86.7	89.6
4	80	100	100	82.4	89.6

Patoloji sonucuna göre benign adrenal adenom ve malignite saptanan hastalarda adrenal kitlenin benign/malign ayrımı için yapılan incelemede ise SUV ortalama değeri olarak 3.5'i kullanmak daha uygun gözükmektedir.

10 TARTIŞMA

Görüntüleme tekniklerinin gelişmesi ve yaygınlaşması nedeniyle adrenal lezyonların saptanma oranı artmıştır. BT çekilen kişilerde % 5 ile % 8 arasında değişen oranlarda adrenal kitle saptanmıştır [48]. Bilinen kanseri olan hastalarda adrenal kitle prevalansı daha yüksektir. Kanser öyküsü olan hastalarda adrenal kitle prevalansı % 9 ile % 13 arasında değişmektedir ve bu kitlelerin % 26 ile % 36 arasında malign olduğu rapor edilmiştir [49-51]. Adrenal bezler kanserlerin sık metastaz yaptıkları organlardır. Akciğer, karaciğer, lenfoma, melanoma, meme, böbrek, gastrointestinal sistem kanserleri adrenal bezlere en sık metastaz yapan kanserlerdir. Bilinen kanser öyküsü olan hastalarda adrenal kitlenin malign veya benign olduğunu tanımlamak primer kanserinin evrelenmesinde, tedavisinde ve prognozunda çok önemlidir. BT ve MR görüntüleme yöntemleri lezyonun karakterestik özelliklerini tanımlamakta yaygın olarak kullanılmaktadır. Bazı hastalarda bu görüntüleme yöntemleri ile kitlenin malign/benign ayrımı yapılamamaktadır [52-54]. BT veya MR görüntüleme yöntemleri ile maling/benign ayırımı yapılamayan bu adrenal kitleler sıkça FDG PET-BT ile incelenmektedir. Ayrıca günümüzde FDG PET-BT onkolojik hastalarda tanı, evreleme ve tedaviye yanıtı değerlendirmek için sık olarak kullanılan çok değerli bir görüntüleme yöntemidir [44]. FDG PET-BT'nin kullanımı giderek yaygınlaşması ile birlikte onkolojik hastalarda FDG PET-BT çekiminden sonra adrenal glanda FDG tutulumu olan kitleler ile sık karşılaşılmaya başlanılmıştır [45]. Ancak literatürde adrenal bezdeki kitlenin malign/benign ayırımı konusunda yardımcı olacak SUV değerini inceleyen bir araştırma yoktur. Araştırmamızın sonucunda benign non-sekretuar adrenal kitlelerde SUV ortalama değerini 2.52, maling adrenal kitlesi olan hastalarda ise SUV ortanca değerini 4.9 olarak bulduk. Malign adrenal kitlesi olan hastalarda SUV değeri benign adrenal kitlesi olan hastalara göre anlamlı bir şekilde daha yüksek saptandı. Araştırmamızda malign/benign ayrımı için en iyi SUV cut-off değeri olarak 3.5 bulduk. Bu cut-off değerinin sensitivitesi % 87, spesifitesi ise % 89'dur. Testin bu değerdeki geçerliliğ ise % 89.6'dır. Bilindiği gibi BT görüntülemede 10 HU malign/benign ayrımı için kullanılmaktadır. Bu cut-off değerinin ise sensitivitesi % 79 spesifitesi ise % 96'dır [6, 33].

Bilindiği gibi tüm dokularda malign/benign ayrımı için patolojik inceleme en değerli yöntemdir. Ancak bu yöntem girişimsel olduğundan dolayı hasta için mortalite ve morbidite riski taşımaktadır. Bu nedenle görüntüleme yöntemleri ile malign/benign ayrımını yüksek

sensitivite ve spesifite ile yapmak çok önemlidir. Fakat tüm görüntüleme yöntemlerinde yanlış negatif ve pozitif sonuçlar olmaktadır. Araştırmamızda malign/benign ayrımı için SUV cut-off değeri 3.5 olarak kullanıldığında; pozitif prediktif değeri % 50, negatif prediktif değeri ise % 98.3 olarak bulundu.

Araştırmamızda kitlesi malign olarak saptanan hastaların en düşük SUV değeri 2.9'di. Yani SUV değeri 2.5 olduğunda bu SUV değerinin sensitivitesi % 100 olmaktadır. Kim ve arkadaşlarının yaptıkları bir araştırmada retrospektif olarak PET/CT çekilmiş hastaların HU>10 değerinin PET'te karşılık geldiği SUV değerini incelemişler sonucu SUV>2.5 olarak bulmuşlardır [55]. Görüntüleme yönteminde testin başarısının en önemli ölçütü spesitifesinin % 100'yakın olmasıdır [48]. Bizim araştırmamızda benign adrenal kitlesi olan hastalarda SUV değeri 2.52, patolojik olarak benign saptanan hastalarda ise SUV ortanca değeri 3 saptanmıştır. Kim ve arkadaşlarının rapor ettikleri HU>10 değerine karşılık gelen SUV 2.5 değeri bizim araştırmamıza göre düşük saptanmıştır. Patoloji sonucu benign olarak saptanan adrenal adenomlu hastaların 11'inin (% 78.6) SUV değeri sonucu araştırmamızda 2.5'in üzerinde saptandı. Benign olarak takip edilen adrenal adenomlu hastaların ise 52'sinin (% 40) SUV değeri 2.5'in üzerindeydi. Bagheri ve arkadaşları normal adrenal bezin SUV değerini saptamak amacıyla adrenal bezi tamamen normal olan 20 lenfoma hastasını retrospektif olarak incelemişler. Normal adrenal glandın SUV değeri bu hastalarda 0.95 ile 2.46 arasında değişmekteydi. Yani normal adrenal glandın SUV değeri karaciğerden daha yüksek olarak saptanmıştır [56].

Adrenal MR ve BT görüntülemede maling/benign ayrımı için temel prensip adrenal kitlenin intrastoplazmik yağ içeri ile ilgilidir. Malesef adrenal kitlelerin % 30'u kadarında intrastoplazmik yağ dokusu çok azdır ve bu görüntüleme teknikleri ile intrastoplazmik yağ içeriği düşük kitlelerde malign/benign ayrımı yapılamaz. PET/CT görüntüleme yönteminin çalışma prensibi ise tamamen yağ dokudan bağımsızdır. PET/CT'nin temel prensibi hücrelerin glikozu kullanımı ile ilgilidir ve fonksiyonel bilgi vermektedir. Malign hücreler ise bening hücrelere göre glikozu daha çok kullanmaktadır [57]. Bir araştırmada lipitten zengin adrenal kitleler ile lipitten fakir adrenal kitleler arasında 18F-FDG uptake'i benzer saptanmıştır [45]. PET/CT'nin adrenal bez görüntü PET/CT'nin kullanımının yaygınlaşması ile adrenal kitlenin SUV değeri ile veriler oluşmaya başlamıştır. PET'in malignite açısında yanlış pozitif ve yanlış negatif sonuçları olan hastalar literatürde bildirilmiştir [54, 58-60].

Özellikle santralinde nekroz gelişmiş metastatik kitlelerde SUV değeri düşük saptanmaktadır. Ayrıca literatürde SUV'u 8.8 gibi yüksek bir değer olan ve malignite ön tanısı ile opere edilip adrenal kortikal adenom saptanan vakada bulunmaktadır [61].

Maling adrenal kitlesi olan hastalarda adrenal bez boyutu beklendiği gibi diğer hastaların adrenal kitle boyutundan yüksekti. Korelasyon analizi incelemesinde ise kitlenin boyutu ile SUV değeri arasında anlamlı ve pozitif yönde bir ilişki saptandı. Ancak lineer regresyon analizinde tümör boyutunun SUV değerine etkisinin olmadığı görüldü. Yani adrenal kitlenin SUV indeksi kitlenin boyutundan bağımsızdı. Ayrıca araştırmamızda SUV değeri ile serum kortizol düzeyi arasında bir ilişki saptanmadı. Ancak böyle bir ilişki yoktur demek için subklinik cushing hasta sayımız yeterince yoktur.

Araştırmamızda sağ adrenal bezde kitle sol adrenal bezden daha sık saptandı fakat aralarında istatistiksel anlamlı bir fark yoktu. Daha önce yapılmış araştırmalarda da sağ adrenal bezde kitle sıklığı sol adrenal beze göre sık saptanmıştır. Ancak bunun nedeni bilinmemektedir [6].

Sonuç olarak adrenal kitlenin malign/benign ayrımına yardımcı olacak patolojik değerlendirme kadar güvenilir bir görüntüleme yöntemi yoktur. Ancak PET incelemede SUV ortalama değerinin cut-off olarak 3.5 kullanılması halinde bu test bize % 87 sensitivite ve % 89 spesifitede bu ayrımda yardımcı olacaktır. Bu değerin güvenirliği yıllardan beri adrenal BT görüntülemesinde kullanılan >10 HU cut-off değerine benzerdir. PET görüntelemesi BT/MR görüntüleme ile malign/benign ayrımı yapılamayan hastalarda kullanılmalıdır.

11 REFERANSLAR

1. J. Larry Jameson, L.J.D.G., *ENDOCRINOLOGY*, ed. K. PACAK. Vol. 2. 2010.
2. John A. H. Wass, P.M.S., *Oxford Textbook of Endocrinology and Diabetes*. 2. ed. 2011.
3. Shlomo Melmed, K.S.P., P.Reed Larsen, Henry M. Kronenberg, *Williams Textbook of ENDOCRİNOLOGY*. The Adrenal Cortex, ed. N.P.K. Paul M. Stewart 2011.
4. Young, W.F., Jr., *Clinical practice. The incidentally discovered adrenal mass.* N Engl J Med, 2007. **356**(6): p. 601-10.
5. Grumbach, M.M., et al., *Management of the clinically inapparent adrenal mass ("incidentaloma").* Ann Intern Med, 2003. **138**(5): p. 424-9.
6. William F Young, N.M.K., Electron Kebebew. *The adrenal incidentaloma*. 2013; Available from: http://www.uptodate.com/contents/search?search=The+adrenal+incidentaloma&x=0&y=0.
7. Hedeland, H., G. Ostberg, and B. Hokfelt, *On the prevalence of adrenocortical adenomas in an autopsy material in relation to hypertension and diabetes.* Acta Med Scand, 1968. **184**(3): p. 211-4.
8. Cawood, T.J., et al., *Recommended evaluation of adrenal incidentalomas is costly, has high false-positive rates and confers a risk of fatal cancer that is similar to the risk of the adrenal lesion becoming malignant; time for a rethink?* Eur J Endocrinol, 2009. **161**(4): p. 513-27.
9. Mantero, F., et al., *A survey on adrenal incidentaloma in Italy. Study Group on Adrenal Tumors of the Italian Society of Endocrinology.* J Clin Endocrinol Metab, 2000. **85**(2): p. 637-44.
10. Sereg, M., et al., *Atherosclerotic risk factors and complications in patients with non-functioning adrenal adenomas treated with or without adrenalectomy: a long-term follow-up study.* Eur J Endocrinol, 2009. **160**(4): p. 647-55.
11. Tauchmanova, L., et al., *Patients with subclinical Cushing's syndrome due to adrenal adenoma have increased cardiovascular risk.* J Clin Endocrinol Metab, 2002. **87**(11): p. 4872-8.
12. Chiodini, I., et al., *Bone mineral density, prevalence of vertebral fractures, and bone quality in patients with adrenal incidentalomas with and without subclinical hypercortisolism: an Italian multicenter study.* J Clin Endocrinol Metab, 2009. **94**(9): p. 3207-14.
13. Terzolo, M., et al., *AME position statement on adrenal incidentaloma.* Eur J Endocrinol, 2011. **164**(6): p. 851-70.
14. Reincke, M., *Subclinical Cushing's syndrome.* Endocrinol Metab Clin North Am, 2000. **29**(1): p. 43-56.
15. Nieman, L.K., et al., *The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline.* J Clin Endocrinol Metab, 2008. **93**(5): p. 1526-40.
16. Valli, N., et al., *Biochemical screening for subclinical cortisol-secreting adenomas amongst adrenal incidentalomas.* Eur J Endocrinol, 2001. **144**(4): p. 401-8.
17. Mantero, F. and G. Arnaldi, *Investigation protocol: adrenal enlargement.* Clin Endocrinol (Oxf), 1999. **50**(2): p. 141-6.

18. Emral, R., et al., *Prevalence of subclinical Cushing's syndrome in 70 patients with adrenal incidentaloma: clinical, biochemical and surgical outcomes.* Endocr J, 2003. **50**(4): p. 399-408.
19. Kannan, S., E.M. Remer, and A.H. Hamrahian, *Evaluation of patients with adrenal incidentalomas.* Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 2013. **20**(3): p. 161-9.
20. Motta-Ramirez, G.A., et al., *Comparison of CT findings in symptomatic and incidentally discovered pheochromocytomas.* AJR Am J Roentgenol, 2005. **185**(3): p. 684-8.
21. Kopetschke, R., et al., *Frequent incidental discovery of phaeochromocytoma: data from a German cohort of 201 phaeochromocytoma.* Eur J Endocrinol, 2009. **161**(2): p. 355-61.
22. Lenders, J.W., et al., *Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best?* JAMA, 2002. **287**(11): p. 1427-34.
23. Sawka, A.M., et al., *A comparison of biochemical tests for pheochromocytoma: measurement of fractionated plasma metanephrines compared with the combination of 24-hour urinary metanephrines and catecholamines.* J Clin Endocrinol Metab, 2003. **88**(2): p. 553-8.
24. Blumenfeld, J.D., et al., *Diagnosis and treatment of primary hyperaldosteronism.* Ann Intern Med, 1994. **121**(11): p. 877-85.
25. Hsing, A.W., et al., *Risk factors for adrenal cancer: an exploratory study.* Int J Cancer, 1996. **65**(4): p. 432-6.
26. Ng, L. and J.M. Libertino, *Adrenocortical carcinoma: diagnosis, evaluation and treatment.* J Urol, 2003. **169**(1): p. 5-11.
27. Michalkiewicz, E., et al., *Clinical and outcome characteristics of children with adrenocortical tumors: a report from the International Pediatric Adrenocortical Tumor Registry.* J Clin Oncol, 2004. **22**(5): p. 838-45.
28. Barzon, L., et al., *Prevalence and natural history of adrenal incidentalomas.* Eur J Endocrinol, 2003. **149**(4): p. 273-85.
29. Angeli, A., et al., *Adrenal incidentaloma: an overview of clinical and epidemiological data from the National Italian Study Group.* Horm Res, 1997. **47**(4-6): p. 279-83.
30. Szolar, D.H., et al., *Adrenocortical carcinomas and adrenal pheochromocytomas: mass and enhancement loss evaluation at delayed contrast-enhanced CT.* Radiology, 2005. **234**(2): p. 479-85.
31. Dunnick, N.R., M. Korobkin, and I. Francis, *Adrenal radiology: distinguishing benign from malignant adrenal masses.* AJR Am J Roentgenol, 1996. **167**(4): p. 861-7.
32. Pena, C.S., et al., *Characterization of indeterminate (lipid-poor) adrenal masses: use of washout characteristics at contrast-enhanced CT.* Radiology, 2000. **217**(3): p. 798-802.
33. Hamrahian, A.H., et al., *Clinical utility of noncontrast computed tomography attenuation value (hounsfield units) to differentiate adrenal adenomas/hyperplasias from nonadenomas: Cleveland Clinic experience.* J Clin Endocrinol Metab, 2005. **90**(2): p. 871-7.
34. Israel, G.M., et al., *Comparison of unenhanced CT and chemical shift MRI in evaluating lipid-rich adrenal adenomas.* AJR Am J Roentgenol, 2004. **183**(1): p. 215-9.
35. Bombardieri, E., et al., *131I/123I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) scintigraphy: procedure guidelines for tumour imaging.* Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2003. **30**(12): p. BP132-9.
36. Bombardieri, E., et al., *111In-pentetreotide scintigraphy: procedure guidelines for tumour imaging.* Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2003. **30**(12): p. BP140-7.

37. Arellano, R.S., et al., *Image-guided percutaneous biopsy of the adrenal gland: review of indications, technique, and complications.* Curr Probl Diagn Radiol, 2003. **32**(1): p. 3-10.
38. Welch, T.J., et al., *Percutaneous adrenal biopsy: review of a 10-year experience.* Radiology, 1994. **193**(2): p. 341-4.
39. McCorkell, S.J. and N.L. Niles, *Fine-needle aspiration of catecholamine-producing adrenal masses: a possibly fatal mistake.* AJR Am J Roentgenol, 1985. **145**(1): p. 113-4.
40. Bulow, B., et al., *Adrenal incidentaloma - follow-up results from a Swedish prospective study.* Eur J Endocrinol, 2006. **154**(3): p. 419-23.
41. Barzon, L., et al., *Risk factors and long-term follow-up of adrenal incidentalomas.* J Clin Endocrinol Metab, 1999. **84**(2): p. 520-6.
42. Miller, B.S., et al., *Laparoscopic resection is inappropriate in patients with known or suspected adrenocortical carcinoma.* World J Surg, 2010. **34**(6): p. 1380-5.
43. Libe, R., et al., *Long-term follow-up study of patients with adrenal incidentalomas.* Eur J Endocrinol, 2002. **147**(4): p. 489-94.
44. Tomasi, G., F. Turkheimer, and E. Aboagye, *Importance of Quantification for the Analysis of PET Data in Oncology: Review of Current Methods and Trends for the Future.* Mol Imaging Biol.
45. Metser, U., et al., *18F-FDG PET/CT in the evaluation of adrenal masses.* J Nucl Med, 2006. **47**(1): p. 32-7.
46. Caoili, E.M., et al., *Adrenal masses: characterization with combined unenhanced and delayed enhanced CT.* Radiology, 2002. **222**(3): p. 629-33.
47. Soret, M., S.L. Bacharach, and I. Buvat, *Partial-volume effect in PET tumor imaging.* J Nucl Med, 2007. **48**(6): p. 932-45.
48. Boland, G.W., et al., *Incidental adrenal lesions: principles, techniques, and algorithms for imaging characterization.* Radiology, 2008. **249**(3): p. 756-75.
49. Sahdev, A., et al., *The indeterminate adrenal lesion.* Cancer Imaging, 2010. **10**: p. 102-13.
50. Bovio, S., et al., *Prevalence of adrenal incidentaloma in a contemporary computerized tomography series.* J Endocrinol Invest, 2006. **29**(4): p. 298-302.
51. Korivi, B.R. and K.M. Elsayes, *Cross-sectional imaging work-up of adrenal masses.* World J Radiol, 2013. **5**(3): p. 88-97.
52. Beyer, T., et al., *A combined PET/CT scanner for clinical oncology.* J Nucl Med, 2000. **41**(8): p. 1369-79.
53. Reinartz, P., et al., *Side-by-side reading of PET and CT scans in oncology: which patients might profit from integrated PET/CT?* Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2004. **31**(11): p. 1456-61.
54. Kumar, R., et al., *18F-FDG PET in evaluation of adrenal lesions in patients with lung cancer.* J Nucl Med, 2004. **45**(12): p. 2058-62.
55. Kim, J.Y., et al., *Utilisation of combined 18F-FDG PET/CT scan for differential diagnosis between benign and malignant adrenal enlargement.* Br J Radiol, 2013. **86**(1028): p. 20130190.
56. Bagheri, B., et al., *Characterization of the normal adrenal gland with 18F-FDG PET/CT.* J Nucl Med, 2004. **45**(8): p. 1340-3.
57. Maurea, S., et al., *Imaging of adrenal tumors using FDG PET: comparison of benign and malignant lesions.* AJR Am J Roentgenol, 1999. **173**(1): p. 25-9.
58. Yun, M., et al., *18F-FDG PET in characterizing adrenal lesions detected on CT or MRI.* J Nucl Med, 2001. **42**(12): p. 1795-9.

59. Erasmus, J.J., et al., *Evaluation of adrenal masses in patients with bronchogenic carcinoma using 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography.* AJR Am J Roentgenol, 1997. **168**(5): p. 1357-60.
60. Calata, J.F., et al., *Benign adrenal hemangiomas may mimic metastases on PET.* Clin Nucl Med, 2013. **38**(11): p. 888-90.
61. Treglia, G., et al., *Markedly increased 18F-FDG uptake in a nonfunctioning adrenal adenoma mimicking malignancy.* Clin Nucl Med, 2013. **38**(8): p. e333-5.