

Non-fonksiyone adrenal insidentalomalı hastalarda uzun dönem kitle boyut takibi: tek merkez sonuçları

Long term follow-up of non functional adrenal incidentalomas in size: a single center experience

Güven Barış Cansu¹, Bengür Taşkıran¹, Eylem Bahadır²

¹Eskişehir Yunus Emre Devlet Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Eskişehir, Türkiye

²Eskişehir Yunus Emre Devlet Hastanesi Radyoloji Kliniği, Eskişehir, Türkiye

Geliş Tarihi: 11.12.2017

Kabul Tarihi: 21.12.2017

Doi: 10.21601/ortadogutipdergisi.364582

Öz

Amaç: Adrenal dışı hastalıklar nedeni ile yapılan görüntüleme tetkikleri sırasında saptanan adrenal insidentalomalar (Aİ) benign yada malign, hormonal olarak aktif yada inaktif olabilir. Aİ'lerin tanı, tedavi ve takibinde; başlangıçtaki adenom boyutu ve takip sürecindeki boyut artışının olup olmadığı önemlidir. Bu çalışmada non-fonksiyone Aİ'lerin takip sürecinde boyut artışı olup olmadığı araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: 2011-2017 yılları arasında Yunus Emre Devlet Hastanesi Endokrinoloji polikliniğine başvuran toplam 136 Aİ hastasının medikal verileri retrospektif olarak tarandı. Hastaların laboratuvar verilerinden; 1 mg deksametazon supresyon testi, plazma renin aktivitesi/aldosteron oranı, idrar katekolamin metabolitleri ve vanil mandelik asit düzeylerine göre fonksiyone olup olmadığına karar verildi. Adrenal kitlenin en büyük boyutu bilgisayarlı tomografi yada manyetik rezonans görüntüleme tetkiklerinden, aksiyel planda mesafe imleci ile ölçülerek bulundu. Çalışmaya dahil edilme kriterlerine uyan 82 hastanın verileri ayrıntılı olarak analiz edildi.

Bulgular: 82 hastadan 37'si (%45) erkek ve 45'i (%55) kadındı. Hastaların 42'sinde (%51) adenom sol, 40'ında (%49) sağ tarafta idi. Ortalama takip süresi 41,5±14,7 (24-72) ay olarak bulundu. Hastaların çalışmaya alındıkları andaki ortalama adenom boyutu 23,1±9,6 mm, takip sonu adenom boyutu 23,4±9,8 mm olarak bulundu (p>0,05).

Sonuç: Nonfonksiyone Aİ'li hastalardaki adenom boyutunun yıllar içerisinde değişip değişmediğini araştırdığımız bu çalışmada en az iki yıllık takip sonunda adenom boyutunda anlamlı bir artış olmadığı saptandı.

Anahtar Kelimeler: Adrenal insidentaloma, boyut, takip

Abstract

Aim: Adrenal masses incidentally detected (adrenal incidentalomas, AI) during imaging studies performed due to unrelated causes can be benign or malignant in behaviour and hormonally inactive or active in action. It is important whether change in size occurs during follow-up of AIs. In this study we aimed to study change in size of adrenal incidentalomas during follow-up.

Material and Method: Electronic data of 136 patients with AI, who were followed up in endocrinology unit of Yunus Emre State Hospital, Eskisehir, during 2011-2017 were evaluated retrospectively. Hormonal activity were studied by 1 mg dexamethasone suppression test, plasma aldosterone/renin activity ratio, and catecholamines and vanil mandelic acid measurement in 24 hour urine samples. The longest diameter of AIs in the axial plane were measured by using distance cursor on computed CT images or MRI. Data of 82 patients who met inclusion criteria were evaluated.

Results: Thirty-seven (45%) out 82 patients were male and 45 (55%) were female. 42 (51%) had left sided and 40 (49%) had right sided AIs. Mean duration of follow-up was 41.5 ± 14.7 (24-72) months. Mean diameter of AIs at the time diagnosis was 23.1 ± 9.6 mm, and on the last imaging study was 23.4 ± 9.8 mm ($p > 0.05$).

Conclusion: We did not find any significant change in size of non-functional AIs during at least 2 years of follow-up.

Keywords: Adrenal incidenteloma, size, follow-up

Giriş

Adrenal hastalıklarla ilişkili olmayan semptomlar nedeniyle yapılan bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MR) ve ultrasonografi (US) gibi görüntüleme tetkikleri ile rastlantısal olarak saptanan adrenal kitleler adrenal insidentaloma (AI) olarak adlandırılır [1]. Abdominal görüntüleme teknik ve teknolojisindeki gelişme ve bu yöntemlerin tanısal amaçla sık olarak kullanılması AI tanısında artışa neden olmuştur. Prevalansı orta yaşlarda %3 civarında iken, ileri yaşlarda %10'lara yaklaşmaktadır [2]. Yaşlanma ve sağlık taramalarının daha sık kullanılması ile ortaya çıkan bu prevalans artışı ile birlikte AI'lerin başlangıç değerlendirmesi sonrasındaki takip stratejileri de klinik pratikte önem arz eder hale gelmiştir.

İnsidentalomalardan benign ya da malign, hormonal olarak aktif ya da inaktif olabilirler. Bu lezyonlar arasında adenomlar, feokromositomalar, miyelolipomlar, gangliyonöromalar, adrenal kistler, hematomlar, adrenokortikal kanserler, metastazlar ve diğer nadir sebepler olabilir. AI'lerin başlangıç değerlendirilmesinde, lezyonun hormonal olarak aktif olup olmadığı ya da kitlenin benign veya

malign olup olmadığı mutlaka araştırılmalıdır. Büyük bir çoğunluğu benign non-fonksiyone iken, %15-20'ye varan oranlarda hormonal olarak aktif olabilir [2]. Başlangıçta asemptomatik olan adrenal kitleler yıllar sonra semptomatik duruma gelebilir. Rastlantısal olarak tespit edilen ve klinik belirti vermeyen kitlelerin daha sonraki dönemlerde semptomatik hale gelip gelmeyeceği konusunda bugün için net olarak ortaya konmuş bir kriter yoktur ve bu yüzden belirli aralıklarla takip edilmesi önerilmektedir [3]. Bu kitlelerin nasıl takip edileceği konusunda ise farklı görüşler vardır. AACE/AAES kılavuzuna göre hormonal takip 5 yıl boyunca sürmeli, radyolojik takip 3-6 ayda ve sonrası 1. ve 2. yılda önerilirken [4], NIH kılavuzunda tanıdan sonraki ilk 4 yıl boyunca senede 1 kez BT çekilmesi, deksametazon baskılama testi yapılması ve serum veya idrar katekolamin metabolitleri düzeyleri ile takip edilmesi önerilmektedir [5].

Bu çalışmada kliniğimizde takip edilen fonksiyonel olmayan ve takiplerindeki hormonal değerlendirmelerinde hormon inaktif olduğu bilinen adrenal insidentaloma hastalarının uzun dönem radyolojik olarak kitle boyutunda değişiklik olup olmadığı geriye dönük olarak değerlendirilmiştir.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya Yunus Emre Devlet Hastanesi Endokrinoloji Polikliniği'ne, adrenal dışı semptomlar nedeni ile çekilen abdominal görüntüleme (BT ya da MR) adrenal kitle saptanan hastalardan nonfonksiyone olduğu gösterilen ve takiplerinde de non-fonksiyone durumu devam edenler alındı. Hastaların dosyalarından ve elektronik kayıt ortamından verileri taranarak çalışmaya alma kriterlerini karşılayanlar çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya alım kriterleri;

- 1- Başlangıç görüntüleme tetkikinin adrenal dışı semptomlar nedeni ile yapılması
- 2- Çekilen BT'de kitle boyutunun 4 cm veya daha az olması, düzgün şekilli ve sınırları belirgin olması, homojen olması, kontrastsız BT de 10 Hounsfield unit (HU) altında ve kontrast sonrası 30 HU veya altında olması
- 3- Yapılan hormonal değerlendirmede hormone inaktif olduğunun gösterilmiş olması ve takiplerinde herhangi bir hormon fazlalığının saptanmamış olması: Değerlendirilen hormon testleri ;
 - a. 1 mg deksametazon süpresyon testi (DST) (gece saat 23:00'de 1 mg deksametazon verilip, sabah saat 08:00'de bakılan kortizol değeri) sonrası kortizol değerinin 1,8 mcg/dl altında olması,
 - b. Plazma aldosteron/plazma renin aktivitesi oranının 20'nin altında olması
 - c. 24 saatlik idrarda metanefrin, normetanefrin ve vanilmandelikasit (VMA) düzeyinin normal aralıkta olması

Çalışmaya alım kriterlerine uymayan veya takipte radyolojik görüntüleme tetkikleri elde edilemeyen hastalar çalışmadan dışlandı. Çalışmaya alınan tüm hastaların demografik ve klinik verileri kaydedildi. Hastaların tanı anındaki ve takiplerindeki dinamik kontrastlı sünrenal BT'leri ya da MR'ları aynı radyolog tarafından tekrar değerlendirilerek kitle boyutunda ya da natüründe değişiklik olup olmadığı saptandı. Adrenal kitlenin en büyük boyutu literatürde tarif edildiği gibi BT görüntülerinin aksiyel planda mesafe imleci ile ölçülerek bulundu [6].

İstatiksel analiz

Sürekli veriler Ortalama \pm Standart Sapma, kategorik veriler

ise yüzde (%) olarak verilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluğunun araştırılmasında Shapiro Wilk testinden yararlanılmıştır. Normal dağılıma uygunluk gösteren grupların karşılaştırılmasında Student t testi, normal dağılmayan grupların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Analizlerin uygulanmasında IBM SPSS Statistics 21.0 programından yararlanılmıştır. İstatistiksel önemlilik için $p < 0.05$ değeri kriter kabul edilmiştir.

Bulgular

Çalışmada 2011-2017 yılları arasında Endokrinoloji polikliniğinde en az 24 ay süreyle takip edilmiş toplam 136 adrenal insidentaloma hastasının verileri değerlendirildi. Bu hastalardan çalışmaya alınma kriterlerini karşılamayan 54 hasta çalışmadan dışlandı. Çalışmaya dahil edilen 82 hastanın 37'si (%45) erkek ve 45'i (%55) kadındı. Tüm hastalarda ortalama takip süresi $41,5 \pm 14,7$ (24-72) ay olarak bulundu. Hastaların çalışmaya alındıkları andaki ortalama adenom boyutu $23,1 \pm 9,6$ mm, takip sonu adenom boyutu $23,4 \pm 9,8$ mm olarak bulundu. Takip süresi sonunda kitle boyutunda anlamlı bir değişiklik bulunmadı ($p > 0,05$) (Tablo 1).

Tablo 1. Adrenal insidentalomalı hastaların özellikleri	
Özellik	
Yaş	
<40 yaş (n) (%)	4 (5)
40-60 yaş (n) (%)	49 (60)
>60 yaş (n) (%)	29 (35)
Cinsiyet	
Kadın (n) (%)	45 (55)
Erkek (n) (%)	37 (45)
Aİ özellikleri	
Sağ lokalizasyon (n) (%)	40 (49)
Sol lokalizasyon (n) (%)	42 (51)
Tanı anındaki boyut (mm)	$23,1 \pm 9,69$
Takip sonu boyut (mm)	$23,4 \pm 9,8$
Ortalama Takip süresi (ay)	$41,5 \pm 14,7$ (24-72)
HU	$-2,41 \pm 13,72$ (-37 ± 31)
Aİ: Adrenal insidentaloma, HU: Hounsfield unit	

Tartışma

Non-fonksiyone Aİ'ların takiplerinde kitle boyutunda artış olup olmadığını araştırdığımız bu çalışma sonucunda ortalama 41,5 aylık takipte anlamlı bir boyut artışı

olmadığını saptadık. Bu bulgular literatürdeki diğer çalışmaların sonuçları ile benzerdi. Schalin-Jantti C. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 5 yıllık takip sonunda hem hormonal hipersekresyon hem de kitle boyutunda artış olmadığı gösterilmiştir [6]. Yine son zamanlarda 1149 Aİ hastası ile yapılan bir çalışmada ortalama 4 yıllık takip sonrası non-fonksiyone lezyonlarda boyut değişimi olmadığı gösterilmiştir [7].

Rastlantısal saptanan adrenal kitlelerin radyolojik ve hormonal değerlendirmesinde hem başlangıç hem de non-fonksiyone olanların daha sonraki takiplerinin nasıl olması gerektiği hakkında kesin bir öneri yoktur. Benign görünümlü lezyonların izlemde malign transformasyona dönüşümü ve hormon inaktif lezyonların hormon aktif lezyona dönüşme olasılığının düşük olması, herkes tarafından kabul edilen bir takip protokolü oluşturulamamasına neden olmuştur.

2002 de yayımlanan NIH uzlaşma raporuna göre başlangıç endokrin testi olarak 1 mg DST, plazma serbest metanefrin ve potasyum düzeyi ile hipertansif hastalarda aldosteron aşırı sekresyonunu gösteren tetkiklerin istenmesi önerilmektedir. Takipte ise 4 cm'den küçük kitlelerde yıllık biyokimyasal tarama ile en az 6 ay aralıklarla boyut takibi yapılması önerilmektedir [8]. 2007 yılında Young ve ark. [9] da benzer şekilde, başlangıçta 1 mg DST, 24 saatlik idrar testinde metanefrin ve katekolamin düzeyleri ile hipertansif hastalarda aldosteron aşırı üretimin taranmasını önerirlerken, takip için, 4 cm'den küçük lezyonlarda 4 yıl boyunca yıllık biyokimyasal tetkikler ile 6, 12 ve 24. aylarda BT kontrolü önermişlerdir. 2009 yılında yayımlanan The American Association of Clinical Endocrinologists/ American Association of Endocrine Surgeons Medical Guideline'ında ise takip süresi olarak 5 yıl boyunca yıllık biyokimyasal tetkik ile 4 cm'den küçük kitlelerde 3. ve 6. aylarda BT kontrolü ve daha sonra 1 ila 2 yıl boyunca yıllık takip önerilmiştir [10]. 2012 yılında Arnaldi ve Boscaro tarafından yayımlanan derlemede aldosteron aşırı üretimi dışındaki diğer biyokimyasal tetkiklerin yıllık yapılması, 4 cm'den küçük kitlelerin radyolojik görüntülemesinin ise boyut dışındaki diğer özellikleri de kullanarak 5 yıl boyunca 6 ayda bir yapılmasını önermişlerdir[11].

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği'nin

önerisi ise tanı anından sonra ilk 3 veya 6. ayda radyolojik değerlendirme yapılması ve stabil bulgular saptanması halinde radyolojik değerlendirmenin 1 veya 2 yılda bir tekrarlanması şeklindedir. İlk 5 yıl stabil seyreden bir adrenal lezyonun sonrasındaki takip sıklığı net olmamakla beraber rutin yakın takip ihtiyacı yoktur. Takipte hormonal değerlendirme ise tanı anından sonra yıllık olarak 5 yıl sürdürülmeli ve devamındaki değerlendirmelerin her hastaya göre planlanmasını önermişlerdir. Takipte ortaya çıkabilecek olan subklinik Cushing Sendromunun saptanabilmesi için 1 mg DST ile tarama yapılması, feokromositoma veya primer hiperaldosteronizm ile ilişkili spesifik klinik değerlendirme (kan basıncı, vücut kitle indeksi, elektrolit dengesizlikleri, glukoz intoleransı, kemik mineral yoğunluğu, kardiyovasküler risk) sonucu ileri laboratuvar değerlendirmesini önermişlerdir [12].

2016 yılında, European Society of Endocrinology (ESE) ve European Network for the Study of Adrenal Tumors (ENSAT) grubu Aİ'li hastaların tanı/tedavi/takipleri konusunda yeni bir pratik kılavuz yayımlamışlardır. Bu kılavuzda terminoloji yeniden tanımlanmış, tipik benign Aİ'lerin takip stratejileri ve otonom kortizol sekresyonunun tedavisinin nasıl olacağı tanımlanmıştır. Buna göre açık bir şekilde benign olan (≤ 10 Hounsfield units) Aİ'lerde kitle boyutu < 4 cm ise takip görüntüleme önerilmemektedir [13]. Bizim çalışmamızın sonucu da, takiplerde kitle boyutunda anlamlı bir değişiklik saptamadığımızdan dolayı, bu öneriyi destekler niteliktedir.

Sonuç olarak; bu çalışmada non-fonksiyonel Aİ'lerin başlangıç tetkiklerinde radyolojik olarak açık bir şekilde benign olanların takiplerinde anlamlı bir progresyon göstermediği gösterilmiştir. Bu da uygun takip stratejisini oluşturmada başlangıç değerlendirmesinin hayati önemde olduğunu göstermektedir. Ancak, bu çalışmada elde edilen sonuçların yanında, Aİ hastalarda geçerli bir takip stratejisi oluşturmak için uzun dönem prospektif çalışmalara gerek vardır.

Maddi Destek ve Çıkar İlişkisi

Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur ve yazarların çıkara dayalı bir ilişkisi yoktur.

Kaynaklar

1. Chidiac RM, Aron DC. Incidentalomas. A disease of modern technology. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997;26:233-53.
2. Kloos RT, Gross MD, Francis IR, Korobkin M, Shapiro B. Incidentally discovered adrenal masses. *Endocr Rev* 1995;16:460-84.
3. Schmid H, Mussack T, Wornle M, Pietrzyk MC, Banas B. Clinical management of large adrenal cystic lesions. *Int Urol Nephrol* 2005;37:767-71.
4. Zeiger MA, Thompson GB, Duh QY, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Association of Endocrine Surgeons Medical Guidelines for the Management of Adrenal Incidentalomas: executive summary of recommendations. *Endocr Pract* 2009;15:450-3.
5. NIH state-of-the-science statement on management of the clinically inapparent adrenal mass ("incidentaloma"). *NIH Consens State Sci Statements* 2002;19:1-25.
6. Schalin-Jantti C, Raade M, Hamalainen E, Sane T. A 5-Year Prospective Follow-Up Study of Lipid-Rich Adrenal Incidentalomas: No Tumor Growth or Development of Hormonal Hypersecretion. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2015;30:481-7.
7. Hong AR, Kim JH, Park KS, et al. Optimal follow-up strategies for adrenal incidentalomas: reappraisal of the 2016 ESE-ENSAT guidelines in real clinical practice. *Eur J Endocrinol* 2017;177:475-83.
8. Grumbach MM, Biller BM, Braunstein GD, et al. Management of the clinically inapparent adrenal mass ("incidentaloma"). *Ann Intern Med* 2003;138:424-9.
9. Young WF, Jr. Clinical practice. The incidentally discovered adrenal mass. *N Engl J Med* 2007;356:601-10.
10. Zeiger MA, Thompson GB, Duh QY, et al. The American Association of Clinical Endocrinologists and American Association of Endocrine Surgeons medical guidelines for the management of adrenal incidentalomas. *Endocr Pract* 2009;15 Suppl 1:1-20.
11. Arnaldi G, Boscaro M. Adrenal incidentaloma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2012;26:405-19.
12. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Adrenal ve Gonadal Hastalıklar Kılavuzu 2017 http://www.turkendokrin.org/files/ADRENAL2017_web.pdf
13. Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, et al. Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol* 2016;175:G1-G34.

Sorumlu Yazar: Güven Barış Cansu, Eskişehir Yunus Emre Devlet Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Uluönder Mah, Salih Bozok Cad, No:23, Tepebaşı, Eskişehir, Türkiye
E-mail: bcansu74@hotmail.com