



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ**  
**KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**

**ADRENAL TÜMÖRLERİN PREOPERATİF ÖN TANILARI İLE POST-  
OPERATİF SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

**DR. MUHAMMET MELİH YAZMAN**

**İÇ HASTALIKLARI**  
**ANABİLİM DALI UZMANLIK**  
**TEZİ**

**2024**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ**  
**KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**

**ADRENAL TÜMÖRLERİN PREOPERATİF ÖN TANILARI İLE POST-  
OPERATİF SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

**DR. MUHAMMET MELİH YAZMAN**

**İÇ HASTALIKLARI**  
**ANABİLİM DALI UZMANLIK**  
**TEZİ**

**DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ**  
**DOÇ.DR. ALEV SELEK**

**KOÜ GOKAEK - 2024/05.40**

**2024**

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	3
KISALTMALAR.....	4
TABLolar DİZİNİ.....	6
1. GİRİŞ .....	7
2. GENEL BİLGİLER .....	8
2.1. Adrenal Bez Anatomisi ve Fizyolojisi.....	8
2.2 Adrenal Kitleler.....	9
2.3 Adrenal Kitlelerin Değerlendirilmesi .....	11
2.3.1 Boyut .....	11
2.3.2 Görüntüleme fenotipi .....	11
2.4 Fonksiyonel Adrenal Kitleler.....	14
2.1.1. Hormonal salgılanmanın değerlendirilmesi.....	14
2.5 Non-Fonksiyonel Adrenal Kitleler .....	21
2.5.1 Adrenokortikal Adenomlar.....	21
2.5.2 Adrenokortikal Karsinom.....	22
2.5.3 Adrenal Metastazlar .....	23
2.5.4 Adrenal Kistler.....	23
2.5.5 Adrenal Miyelolipomlar .....	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	25
3.1 İstatistiksel Yöntem .....	26
4. BULGULAR .....	27
5. TARTIŞMA.....	41
6. SONUÇ:.....	46
7. ÖZET .....	48
8. ABSTRACT .....	50
9. KAYNAKÇA .....	52

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam sürecimde bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan; emeğini ve desteğini esirgemeyerek bana her zaman yardımcı olan değerli hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Alev SELEK'e ,

Uzmanlık eğitimim sürecinde bizden desteklerini , bilgi ve birikimlerini esirgemeyen başta Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Berrin ÇETİNARSLAN olmak üzere İç Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki tüm hocalarımıza ,

Uzmanlık eğitimimizde bilgi ve tecrübeleriye her zaman yanımızda olmaya çalışan değerli yan dal uzmanlarımıza ,

Beni yetiştiren ve bugünlere gelmemde büyük emekleri olan , benim her daim en büyük destekçilerim ve yardımcılarımla olan anne ve babama ,

Maddi , manevi desteklerini ve sevgilerini esirgemeyen sevgili kardeşim Emirhan YAZMAN'a , canım ablam Elif ŞİMŞEK'e ve biricik yiğenim Yiğit Ali ŞİMŞEK'e ,

Tüm kalbimle teşekkür ederim.

## **KISALTMALAR**

ACA: Adrenokortikal Adenom

ACC: Adrenokortikal Karsinom

ACE inh: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü

ACTH : Adrenokortikotropik Hormon

ARB: Anjiyotensin 2 Reseptör Blokerleri

BT: Bilgisayarlı Tomografi

CRH: Kortikotropin Releasing Hormon

CS: Cushing Sendromu

CSI: Kimyasal Şift Görüntüleme

DHEA: Dehidroepiandrosteron

DST: Deksametazon Supresyon Testi

Feo: Feokromositoma

HOKS: Hafif Otonom Kortizol Sekresyonu

HU: Hounsfield Ölçeği

ICC: İnterclass Korelasyon Katsayısı

IGF-1: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü

MAO: Monoamin Oksidaz İnhibitörleri

MEN: Multipl Endokrin Neoplazi

MR: Manyetik Rezonans

MRA: Mineralokortikoid Reseptör Antagonisti

NPV: Negatif Prediktif Değer

PAC: Plazma Aldosteron Konsantrasyonu

PBMAH: Primer Bilateral Makronodüler Adrenal Hiperplazi

PET: Pozitron Emisyon Tomografisi

PNMT: Feniletanolamin N-Metiltransferaz

PPV: Pozitif Prediktif Değer

PRA: Plazma Renin Aktivitesi

SUV MAX. : Maksimum Standartlaştırılmış Alım Değeri

VMA: Valin Mandelik Asit



## TABLolar DİZİNİ

<b>Tablo 1:</b> Adrenal İnsidentaloma Etiyolojisi .....	10
<b>Tablo 2:</b> Cushing sendromunun belirti ve bulguları : .....	15
<b>Tablo 3:</b> Cinsiyete Göre Dağılım.....	27
<b>Tablo 4:</b> Tanı İçin Kullanılan Görüntüleme Yöntemleri.....	27
<b>Tablo 5:</b> Kitlelerin Lokalizasyonu .....	28
<b>Tablo 6:</b> Opere Edilen Hastaların Patolojik Tanıları .....	28
<b>Tablo 7:</b> Kitle Boyutlarının Görüntüleme Yöntemi İle Karşılaştırılması .....	29
<b>Tablo 8:</b> Patolojik Tanıların Yaş,Cinsiyet Ve Kitle Lokalizasyonuna Göre Dağılımları ..	29
<b>Tablo 9:</b> Adrenalektomi Yapılan Hastaların Operasyon Nedenleri.....	30
<b>Tablo 10:</b> Adrenalektomi Yapılan Hastaların Operasyon Nedenleri İle Patolojik Tanılarının Korelasyonu.....	31
<b>Tablo 11:</b> Kitlelerin Fonksiyon Durumuna Göre Sınıflandırılması.....	32
<b>Tablo 12:</b> Fonksiyone Ve Non-Fonksiyone Kitlelerin Boyut Açısından Karşılaştırılması	32
<b>Tablo 13:</b> Heterojen Kitle Görünümüne Göre Sınıflandırma.....	33
<b>Tablo 14:</b> Bilgisayarlı Tomografi Çekilen Hastaların Hu İndekslerine Göre Sınıflandırılması .....	34
<b>Tablo 15:</b> Kitlelerin MR İncelemelerinde Azalmış Yağ İçeriği Açısından Değerlendirilmesi .....	35
<b>Tablo 16:</b> MR İncelemesinde T1 Sekans İntensite Açısından Değerlendirme.....	36
<b>Tablo 17:</b> MR İncelemesinde T2 Sekans İntensite Açısından Değerlendirme.....	37
<b>Tablo 18:</b> PET-CT İle Değerlendirilen Hastaların Ortalama Suv max. Değerleri .....	37
<b>Tablo 19:</b> Görüntülemelerdeki Malignite Bulgularının Duyarlılık , Özgüllülük , Pozitif Prediktif Değer (PPV) Ve Negatif Prediktif Değer (NPV) Açısından Değerlendirmesi.....	39

## 1. GİRİŞ

Adrenal bezler insidental kitle görülme oranı yüksek olan organlardır. Görüntüleme tekniklerindeki gelişmeler ile bu oran yıllar içinde artmıştır. 1985'ten 1990'a kadar gerçekleştirilen 61.054 abdominal BT taramasının incelendiği bir çalışmada, 259 hastada (tüm BT taramalarının yüzde 0,4'ü) tesadüfi bir adrenal tümör (insidentaloma >1 cm) tespit edilmiştir. ( 1 ). Daha yüksek çözünürlüklü tarayıcıların kullanıldığı daha sonraki çalışmalar, abdominal BT'de adrenal insidentaloma prevalansının yüzde 1,4 ila 7,3 arasında olduğunu bildirmiştir. ( 2 ). İleri yaşta adrenal insidentaloma prevalansı (yüzde 10) daha yüksektir ( 3 ). Otopsi çalışmalarında insidentalomaların görülme sıklığı yüzde 2 olup, yüzde 1 ile 9 arasında değişmektedir. Obezite, diyabet ve hipertansiyonu olan bireylerde ise prevalans daha yüksektir ( 3 ).

Adrenal insidentaloma, radyolojik inceleme sırasında şans eseri saptanan, çapı 1 cm'den büyük bir kitle lezyonudur ( 4 ). Adrenal kitlenin saptanması, takip ve tedavi ihtiyacını belirleyen iki soruyu gündeme getirir ve her iki sorunun da aynı anda ele alınması gerekir :Malign/benign mi? Fonksiyonel mi? Bu kitleler cerrahi riske değmeyecek kadar zararsız bir adenom olabileceği gibi, fonksiyonel bir endokrin tümör veya potansiyel olarak malign bir kitle de olabilir (5,6). Klinik belirti vermeyen ancak hormonal olarak aktif olan kitleler “subklinik hastalık” kavramını gündeme getirmiştir (7).

Malignite, adrenal insidentalomanın nadir bir nedenidir ancak hastaların mortalite ve morbitatesini etkilemesi nedeniyle tanı konulması oldukça önemlidir ( 8 ). Birçok hastada maligniteye özgü belirti ve bulgular olmamasına karşın görüntüleme yöntemleri tümörün benign mi yoksa malign mi olduğunun belirlenmesine yardımcı olabilir ( 9 ).

Çalışmamızda 2015 ile 2023 yılları arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji BD’da adrenal kitle nedeniyle değerlendirilen ve multidisipliner konseyde operasyon kararı alınmış, hastanemiz cerrahi bölümünde opere olan vakalar retrospektif olarak incelendi. Vakaların klinik olarak opere edilme nedenleri ile kitlenin radyolojik özelliklerinin ve boyutunun post-operatif patolojik tanısı ve boyutu ile korelasyonunu incelemeyi amaçladık.

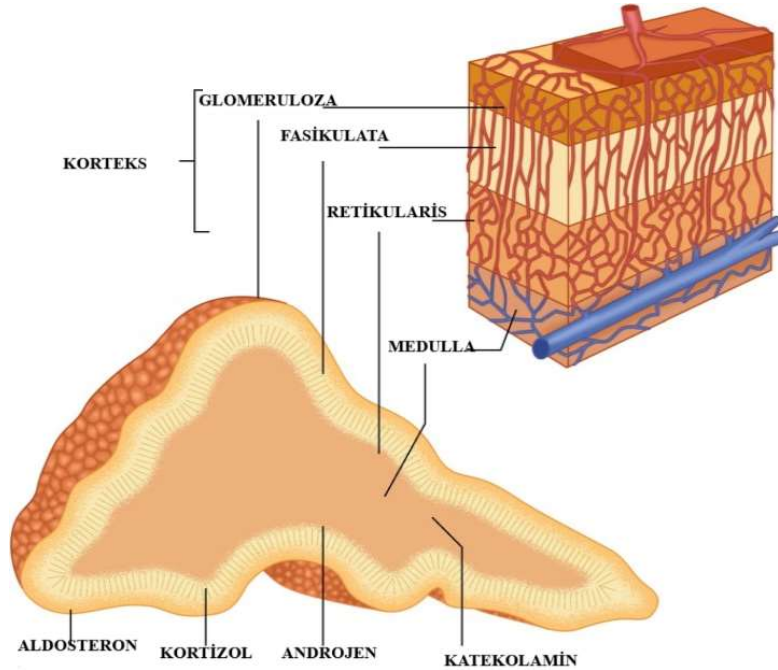
## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Adrenal Bez Anatomisi ve Fizyolojisi

Embriyolojik olarak; adrenal korteks çöломik mezodermden , medulla ise nöral krest hücrelerinden türemiştir. Gelişim böbrekten bağımsız olduğundan böbreküstü bezleri böbrek gelişim anomalilerinde dahi embriyolojik gelişimini tamamlar. Yenidoğanda, böbreküstü bezleri büyüktür ve böbreklerin üçte biri kadardır. Bununla birlikte, fetal adrenal bölgeler hızla kıvrılır ve ilerleyen yaşlarda normal boyutuna ulaşır.

Adrenal bezler, retroperitoneal olarak, böbreklerin üst iç yanında bulunurlar.(10) Bezlerin boyutları yaklaşık 5x3x1cm kadardır.(12) Stres sonrası salgılanan ACTH sekresyonu nedeniyle adrenal bezlerin bu boyutlarında değişim gözlenebilir(12). Sağ adrenal bez, sola göre daha superior ve lateralde lokalize olur.(12) Sol adrenal bez ise, sağ adrenal beze göre biraz daha uzun ve geniştir. Şekil olarak yarım aya benzer ve abdominal aorta ile yakın komşuluk içerisinde (12). Her biri yaklaşık 10 gr ağırlığındadır.

Adrenal bez anatomisi (11)



Arteriyel beslenme inferior frenik arter, aort ve renal arterden gelir. Sol adrenal ven renal vene boşalırken sağ adrenal ven çok daha kısadır ve inferior vena kavaya boşalır.

Yetişkinlerde sağ adrenal bezi piramit şeklindeki sol adrenal bezi uzun veya hilal şeklindedir. (21)

Adrenal bez dışta korteks ve içte medulla olmak üzere iki ayrı kısımdan oluşur. Adrenal bez korteksi daha yağlı olduğundan makroskopik olarak daha sarı bir renge sahiptir. Adrenal bez medullası ise daha çok kırmızımsı kahverengi bir renge sahiptir. Bağ dokusundan oluşan kalın bir kapsül tüm adrenal bezi çevreler. Korteks adrenal bezin yaklaşık %85 kadarını oluştururken geri kalan %15'lik kısmı medulla oluşturur. Adrenal korteks 3 katmandan oluşur:

- Zona glomerulosa, en önemlisi aldosteron olan mineralokortikoidlerin sentezinden sorumludur. Bu hormon, elektrolit dengesinde ve kan basıncının düzenlenmesinde önemli bir rol oynar.
- Zona fasciculata, baskın hormonu kortizol olan glukokortikoidler üretir. Bu hormon, glukoneogenez yoluyla kan şekerinin düzenlenmesinde rol oynar. Kortizol ayrıca bağışıklık sistemini düzenler ve yağ, protein ve karbonhidrat metabolizmasını düzenler. Kortizolün salgılanması, hipofiz bezinden salgılanan adrenokortikotropik hormon düzenlemesi altındadır.
- Zona retikularis androjen üretir ve ikincil cinsel özelliklerin gelişiminde rol oynar. Zona retikulariste üretilen birincil androjen dehidroepiandrosterondur (DHEA). Adrenal bez tarafından üretilen progesteron, östrojen, kortizol ve testosteron gibi birçok diğer hormonun sentezi için öncü görevi görür.(13)

Adrenal bezin medullası ise katekolaminleri sentezler. Katekolaminler dopamin öncüsünden yapılırlar ve tirozinle birleşerek norepinefrin elde edilir. Norepinefrin oluşturulduktan sonra, yalnızca adrenal bezin medullasında bulunan feniletanolamin N-metiltransferaz (PNMT) aracılığıyla metillenir.(14)

## 2.2 Adrenal Kitleler

Adrenal kitleler çoğunlukla medulla veya korteksten daha nadir olarak da mezenkimal hücrelerden köken almaktadır. Bu kitleler benign veya malign olmalarının yanı sıra fonksiyone veya non-fonksiyone olarak da kategorize edilmektedir. Bu kitlelerin büyük bir kısmı adrenal korteksten kaynaklanmakta olup bunlara adrenokortikal kitle adı

verilir. Adrenokortikal tümörlerin ise çoğunluğu, abdominal görüntüleme çalışmalarında tesadüfen saptanan benign, fonksiyonsuz adenomlardır (adrenal insidentalomalar). Adrenal korteksten kaynaklanan fonksiyone tümörler başlıca cushing sendromuna neden olmakla beraber primer hiperaldosteronizm ve çok daha nadir olarak virilizasyona neden olan hormon salgılayan adenomlar veya karsinomlar olarak da karşımıza çıkmaktadır. Adrenokortikal karsinomlar sıklıkla agresif giden tümörlerdir.

Feokromositoma ise adrenal medullanın kromafin hücrelerinden kaynaklanan katekolamin salgılayan tümördür. Eski çalışmalarda benign veya malign olabileceği belirtildiği güncel çalışmalar sonucunda feokromositomanın yıllar sonra bile metastaz yapabilmesi nedeniyle malignite potansiyeli olan tümörler olarak değerlendirilmesi gerektiği kabul edilmiştir. (20)

Malignite, adrenal insidentalomanın nadir bir nedenidir. Adrenal insidentaloma saptanan hastalarda primer adrenal karsinomun sıklığı yaklaşık yüzde 2 ila 5 olarak saptanmıştır. Adrenal beze metastazların sıklığı ise yüzde 0,7 ila 2,5 saptanmıştır ( 8 ). Kitlenin boyutu ve görüntüleme özellikleri ("görüntüleme fenotipi") tümörün benign mi yoksa malign mi olduğunun belirlenmesine yardımcı olabilir ( 9 ).

Tablo 1: Adrenal İnsidentaloma Etiyolojisi (31)

ETYOLOJİ	PREVELANS(%)
<b>KLİNİK ÇALIŞMALAR:</b>	
• ADENOM	%80
❖ Non-fonksiyon	%60
❖ Kortizol salgılayan	%8-10
❖ Aldosteron salgılayan	%1-2
• FEOKROMASİTOMA	%7
• KARSİNOM	%8
• METASTAZ	%5
<b>ADRENALEKTOMİ YAPILAN HASTALARDAKİ ÇALIŞMALAR:</b>	
• ADENOM	%55
❖ Non-fonksiyon	%35
❖ Kortizol salgılayan	%5
❖ Aldosteron salgılayan	%0,5
• FEOKROMASİTOMA	%10
• KARSİNOM	%11
• METASTAZ	%7
• MYELOLİPOM	%8
• KİST	%5
• GANGLİONÖROMA	%4

## **2.3 Adrenal Kitlelerin Değerlendirilmesi**

### **2.3.1 Boyut**

Adrenal kitlenin boyutu malignite olasılığı açısından önemli bir bulgudur ( 18 ). Ulusal İtalyan Çalışma Grubunun raporunda, 4 cm'lik bir kesim noktasının, özgüllüğü sınırlı olmasına rağmen (yüzde 50'nin altında) adrenokortikal karsinomu tespit etmede yüzde 93 duyarlılığa sahip olduğu saptanırken (19) , tümör boyutu >6 cm olan hastalar ise malignite açısından çok daha yüksek özgüllük oranına sahip olduğu saptanmıştır. (duyarlılık %91; özgüllük %80 ). (79) Her ne kadar 6 cm'den büyük kitlelerin malignite ihtimalleri daha fazlaysa da çalışmaların bir kısmında adrenokortikal karsinom tanısı alan tüm hastaların kitle boyutunun 4-6 cm arasında saptanması nedeniyle özellikle genç hastalarda adrenal karsinomların gözden kaçırılmaması için tek taraflı 4 cm'den büyük adrenal kitlelerin cerrahi olarak çıkarılması açısından değerlendirilmesi gerektiği belirtilmiştir ( 1,18 ).

Ancak adrenal kitle büyüklüğünün tedaviyi yönlendirecek tek parametre olarak kullanılmaması gerektiği vurgulanmıştır. Adrenal tümörü olan 4085 hastadan oluşan retrospektif, tek merkezli bir kohort çalışmasında, hastaların 705'inde (yüzde 17) çapı 4 cm veya daha fazla olan adrenal kitleler var olduğu; bunlardan 216'sı (yüzde 31) adrenokortikal adenom, 158'i (yüzde 22) feokromositoma, 116'sı (yüzde 16) diğer benign adrenal tümörler, 88'i (yüzde 13) adrenokortikal karsinom ve 127'si (yüzde 18) diğer malign tümörler olduğu saptanmıştır ( 20 ). Çok değişkenli analizde, tanı sırasındaki ileri yaş, erkek cinsiyet, rastlantısal olmayan keşif şekli, daha büyük tümör boyutu ve BT ateünasyon düşüklüğünün olması malignitenin istatistiksel olarak anlamlı belirleyicileri olduğu bulunmuştur ( 20 ).

### **2.3.2 Görüntüleme fenotipi**

BT veya MR görüntülemeleri, adrenal tümörünün histolojik tipinin tahmin edilmesine olanak tanımaktadır. Bu görüntülemelerde ayırıcı tanıya yardımcı olan en önemli bulgulardan biri adenomların içerdiği intrasitoplazmik yağın görüntüleme yöntemleri ile değerlendirilmesidir. Kontrassız BT görüntülemelerinde bu yüksek yağ oranı görüntülemelerde düşük atenüasyona neden olurken karsinomlarda yağ içeriği az olduğundan çok daha yüksek atenüasyona sahip olmaktadır. İşte bu yağ oranının

değerlendirilebilmesi için yarı kantitatif bir yöntem olan Hounsfield ölçeği kullanılmaktadır. Hounsfield ölçeği BT görüntülemelerindeki atenüasyonu nicelik olarak ifade etmektedir.

Hounsfield ölçeği kendi birimleri ile tanımlanır (sembol 'HU'); +1000 HU yoğun kortikal kemiğin değeri iken , 0 HU değeri suyu , -1000 HU ise havadaki değeri göstermektedir. Adrenal bezlerin Hounsfield ünitesi (HU) değerleri yağ dokusu (-20 ila -150 HU) ve böbrek (20 ila 150 HU) dokusunun değerleri arasında saptanır. Bir adrenal kitle bilgisayarlı tomografi görüntülemesinde <10 HU olarak ölçülürse (yani, yüksek yağ yoğunluğuna sahipse) bu kitlenin benign bir adenom olma olasılığı neredeyse %100'dür. Ancak adenomların %30 kadarı büyük miktarda lipid içermez ve kontrastsız BT taramalarında adenom olmayanlardan ayırt edilemeyebilir ve lipid açısından fakir adenomlar olarak adlandırılır. Görüntüleme fenotipi hormonal işlevi tahmin etmese de, altta yatan patolojiyi tahmin edebilir ve şüpheli görüntüleme fenotipine sahip adrenal insidentaloma hastalarında cerrahi rezeksiyon düşünülmelidir (23).

Çoğu vakada önerilen birincil adrenal görüntüleme prosedürü BT olmasına rağmen, MRI belirli klinik durumlarda avantajlara sahiptir. T1 ve T2 ağırlıklı görüntüleme benign adenomları malign tümörlerden ve feokromositomalardan ayırt edebilir. Kimyasal şift görüntüleme (CSI) ile MR, adrenal adenomları, yüksek intrasitoplazmik yağ miktarlarına göre değerlendirerek adenom olmayanlardan doğru bir şekilde ayırır. MR görüntülemeler sırasında adenomlar T1 ve T2 ağırlıklı görüntülerde sıklıkla izointens olarak izlenirler (24).

Pozitron emisyon tomografisi (PET) ise maligniteyi tespit etmedeki yüksek hassasiyetleri nedeniyle seçilmiş hastalarda (örneğin, daha önce malignite öyküsü olanlar veya diğer görüntüleme yöntemlerinin malignite açısından kesin sonuç vermediği veya şüpheli olduğu hastalar) kullanılmaktadır. (18,25)

Biyopsinin rutin kullanımında yeri yoktur. Radyolojik değerlendirmeler ile benzer özgülük ve duyarlılık oranları, bugüne dek literatürde biyopsi ilişkili komplikasyonlar ile ilgili yeterli veri olmaması, pnömotoraks, kanama, pankreatit, enfeksiyon, adrenokortikal karsinom durumunda kanser hücrelerinin ekilme riski, feokromositoma durumunda mortaliteye neden olabilecek katekolamin deşarjı ve/veya kanama riskleri uygulanmasını kısıtlamaktadır. (23,24)

### 2.3.2.1 Tipik görüntüleme özellikleri (25)

#### Adenomlar:

- Yuvarlak ve düzgün sınırlar, homojen yoğunluk
- Çapı  $\leq 4$  cm , tek taraflı yerleşim
- BT'de düşük atenüasyon ( $\leq 10$  HU)
- Hem T1 hem de T2 ağırlıklı MRI sekanslarında karaciğer ile izointensite
- MRI'da lipidin kimyasal kayma kanıtı(outfaz sekanslarda sinyal kaybı olması )

#### Adrenokortikal karsinom:

- Düzensiz şekil
- Tümör nekrozu ve kistik gelişim nedeniyle heterojenite
- Tümör kalsifikasyonu
- Çap  $>4$  cm
- Tek taraflı konum
- BT'de yüksek atenüasyon ( $>20$  HU)
- İntravenöz kontrastlı BT'de heterojen kontrastlanma
- T1 ağırlıklı MRI'da karaciğerle karşılaştırıldığında hipointensite ve T2 ağırlıklı

MRI'da hiperintens görünüm

- FDG-PET-CT çalışmasında yüksek standardize tutulum değeri (SUV)

#### Feokromositomalar:

- BT'de yüksek atenüasyon ( $>20$  HU)
- Artmış vaskülerite
- T2 ağırlıklı MRI'da yüksek sinyal yoğunluğu
- Kistik ve hemorajik değişiklikler
- Değişken boyutta ve bilateral olabilir

#### Adrenal metastazlar:

- Düzensiz şekil ve heterojen yapı
- Bilateral olma eğilimi
- BT'de yüksek atenüasyon ( $>20$  HU) ve İntravenöz kontrastlı BT'de heterojen

kontrastlanma

• T1 ağırlıklı MRI'da karaciğere göre izo/hipo intensite ve T2 ağırlıklı MRI'da hiperintens görünüm

- FDG-PET taramasında yüksek SUV

Adrenal kistler, adrenal hemoraji ve miyelolipom ayırt edici görüntüleme özellikleri nedeniyle genellikle kolayca karakterize edilir.

## **2.4 Fonksiyonel Adrenal Kitleler**

### **2.1.1. Hormonal salgılanmanın değerlendirilmesi**

Çoğu adrenal insidentaloma non-fonksiyonel olsa da %10 ila %15 kadarı hormon salgılamaktadır.(27) Bu nedenle adrenal insidentaloma tanısı konulan tüm hastalarda adrenal hiperfonksiyonun üç formu dikkate alınmalıdır ve bu yönden değerlendirme yapılmalıdır.

- Aşık veya subklinik cushing sendromu
- Kontrastsız BT atenüasyonu >10 HU olan hastalarda feokromositoma
- Hipertansiyon veya spontan hipokalemi saptanan hastalar ise primer hiperaldosteronizm açısından tetkik edilmelidir.

### **2.4.1.1 Cushing Sendromu**

Değişik nedenlerle oluşan uzun süreli glukokortikoid fazlalığı; aydede yüzü, gövdesel obezite, hipertansiyon, çabuk yorulma, amenore, hirsutizm, kolay zedelenme, stria, osteoporoz gibi belirti ve bulgulardan oluşan bir sendrom oluşturur ve bu sendroma Cushing Sendromu (CS) adı verilir. En sık görülen nedeni çeşitli nedenlerle uzun süreli glukokortikoid kullanımına bağlı, iyatrojenik Cushing Sendromu'dur. İyatrojenik CS dışında endojen kaynaklı CS sebepleri ise ; hipofiz ve hipofiz dışı kaynaklardan (ektopik) ACTH ve CRH salgılanması veya adrenal bez patolojileri sonucunda aşırı miktarda otonom glukokortikoid salgılanması sonucu oluşmaktadır. (36)

Endojen kaynaklı Cushing hastalığı nadir görülen bir hastalıktır ve yıllık insidansı milyonda 2-3 olarak bilinmektedir. Hiperkortizolizmin prevalansı, kötü kontrollü Diabetes Mellitus ve hipertansiyonlu olgularda %2-5'e ulaşmaktadır. Hastalık daha çok kadınlarda görülmektedir. (kadın/ erkek oranı: 4/1) (37)Adrenal kökenli olgular tüm Cushing sendromlu olguların yaklaşık %18-20'sini oluşturur.(38) Cushing sendromu ise adrenal insidentaloma hastalarında tespit edilen en sık hormonal anormalliktir. Kortizol

salgılanması, tek taraflı adenom veya insidental primer bilateral makronodüler adrenal hiperplazi (PBMAH) nedeniyle ortaya çıkabilir.(28)

#### 2.4.1.1.1 Klinik bulgular

Adrenal insidentaloma hastalarında subklinik cushing sendromu (Cushing sendromunun klinik belirtileri olmadan hafif hiperkortizolizm) yaygındır. Ancak, bu hastalarda da glikoz intoleransı ve hipertansiyon sık görülmektedir Bu hastalarda belirgin Cushing sendromunun pek çok olağan belirtisi bulunmasa da hipertansiyon, dislipidemi, diyabet, kilo alımı, osteoporoz ve ateroskleroz belirtileri dahil olmak üzere ACTH bağımsız kortizol salgılanmasının bir veya daha fazla etkisi görülebilir . (29)

**Tablo 2:** Cushing sendromunun belirti ve bulguları (30):

Yaygın semptomlar	Yaygın olmayan semptomlar
<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Obezite/kilo alımı</li><li>▪ Pleatorik yüz</li><li>▪ İmpotans</li><li>▪ Adet değişiklikleri</li><li>▪ Hirsutizm</li><li>▪ Hipertansiyon</li><li>▪ Kolay morarma</li><li>▪ Uyuşukluk, depresyon</li><li>▪ Bufalo hörgücü</li><li>▪ Anormal glikoz toleransı</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ EKG anormallikleri veya ateroskleroz</li><li>▪ Abdominal stria</li><li>▪ Ödem</li><li>▪ Proksimal kas güçsüzlüğü</li><li>▪ Osteopeni veya kırık</li><li>▪ Baş ağrısı</li><li>▪ Sırt ağrısı</li><li>▪ Tekrarlayan enfeksiyonlar</li><li>▪ Karın ağrısı</li><li>▪ Akne</li><li>▪ Kadınlarda kellik</li></ul>

#### 2.4.1.1.2 Tanı

Endojen hiperkortizoleminin laboratuvar değerlendirilmesi deksametazon supresyon testi (DST) ile başlamalıdır. Testin biçimi (1 mg veya 2 gün 2 mg) ile ilgili literatürde görüş birliği net olarak oluşmasa da çoğunlukla önerilen yaklaşım gecelik 1 mg DST'nin hipotalamik-pitüiter-adrenal aks (HPA) değerlendirilmesinde ilk test olarak kullanılması yönündedir. (33)

DST öncesinde unutulmaması gereken bir nokta hastanın ilk görüntüleme çalışmasına göre feokromositoma olduğu düşünülüyorsa (BT atenüasyonu >10 HU) DST

uygulanmaması gerektiği olmalıdır. Feokromositoma hastalarında DST'ler sırasında katekolaminerjik kriz (bazıları ölümcül) raporları tanımlanmıştır. Çoğu yüksek doz DST ile birlikte olsa da, düşük doz DST vakaları da tanımlanmıştır. Bu nedenle bu durumlarda öncelikle feokromositoma tanısı ekarte edilmelidir. (33)

Deksametazon süpresyon test(ler)'i dışında HPA aksı ile ilgili diğer göstergelerden olan 24 saatlik idrarda serbest kortizol düzeyi, bazal ACTH düzeyi, bazal DHEAS düzeyi ve gece serum kortizol düzeyi adrenal gland kaynaklı otonom glukokortikoid salgısının varlığını göstermede değişik duyarlılık ve özgüllük oranları ile kullanılabilir. Gece tükürük kortizol düzeylerinin subklinik Cushing Sendromu tanısında güvenle kullanılabilmesine dair henüz yeterli veri bulunmamaktadır. Bazal ACTH ve DHEAS düzeylerinin laboratuvar kaynaklı örnek çalışılması ile ilgili teknik sorunlar, özellikle DHEAS'ın yaşın ilerlemesiyle fizyolojik olarak sentezinin azalması nedeni ile kullanımını sınırlandırmaktadır. Ancak subklinik Cushing Sendromunda ACTH bağımsız hiperkortizolemi durumunu gösterebileceği için baskılı ACTH düzeyleri (< 10 pg/ml) veya yaş ile uyumsuzluk gösterecek kadar baskılı DHEAS düzeyleri tanın doğrulanmasında önem taşımaktadır. (35)

Tanı için bakılan bazal DHEAS değerinin düşük olması ACTH salgılanmasının kronik olarak baskılandığının bir göstergesi olarak kabul edilir. Adrenal insidentaloma ve subklinik cushing tanılı hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda serum DHEAS konsantrasyonunun <40 mcg/dL olması subklinik cushing için %84 oranında özgül olduğu; bununla birlikte serum DHEAS konsantrasyonunun >100 mcg/dL olması ve ACTH konsantrasyonunun >15 pg/mL olması subklinik cushingi dışlamak için %96 oranında özgül olduğu saptanmıştır.(34)

Tarama amacıyla yapılan 1 mg DST sonrası kortizol değerinin yüksek saptanması (kortizol >1,8 mcg/dL [ $>50$  nmol/L]) ACTH'den bağımsız otonom kortizol üretimini göstermektedir. Ancak Amerika Endokrin Cerrahlar Birliği'nin ortak önerilerinde ise subklinik Cushing Sendromu için eşik değer 5 mcg/dl olarak bildirilmiştir (35). Avrupa Endokrinoloji Derneği ve Avrupa Adrenal Tümörleri Çalışma Ağı ile 2023 adrenal insidentaloma kılavuzunda ; DST sonrası kortizol eşik değerinin 1,8 mcg/dL olduğu ve bu değerinin altında saptanan hastalarda cushing sendromunun ciddi klinik şüphe yoksa ekarte edilmesi önerilmektedir. DST'nin yüksek gelmesi durumunda ise 24 saatlik idrar serbest kortizol, serum ACTH konsantrasyonu ve yüksek doz (8 mg) gecelik DST ile daha fazla değerlendirilmelidir (22,34).Cushing sendromu klinik belirtileri aşikar

olmayan ancak deksametazon sonrası serum kortizol düzeyleri  $>1,8 \mu\text{g/dL}$  olan hastaların çoğunun morbidite ve mortalite riskinin arttığına dair kanıtlar sağlamıştır. Bu durum için "hafif otonom kortizol sekresyonu" (HOKS) teriminin kullanılması ve bu hastaların potansiyel olarak kortizole atfedilebilen olası kortizol ile ilişkili komorbiditeler (örneğin, hipertansiyon ve tip 2 diabetes mellitus) açısından taranması önerilmektedir. İlgili komorbiditeleri de olan HOKS'lu hastalarda, bireyselleştirilmiş bir yaklaşımla cerrahi tedavi düşünülmelidir. (22,34).

Adrenal karsinomlar ise adenomlardan farklı olarak, çeşitli steroid sentezi yapan enzimlerin ekspresyonunun azalmasına bağlı olarak adrenal steroidlerin öncü maddelerinin artışına neden olabilirler. Androjen öncüleri (pregnenediol, pregnanetriol, androsterone, etiocholanolone) ve glukokortikoid öncü maddelerinin (17-hydroxyprogesterone, tetrahydro-11-deoxycortisol, cortisol, 6-hydroxycortisol, tetrahydrocortisol) idrarla atılımını artırabilirler (39).

#### **2.4.1.1.3 Tedavi:**

Adrenal bez kaynaklı, kortizol salgılayan adrenal adenom için, tek taraflı adrenalektomi uygun olan tedavi seçimidir. Son zamanlarda uygun olgularda (6 cm den küçük) laparoskopik cerrahi uygulanmaya başlamıştır. Operasyon sırasında ve sonrasında, diğer taraf adrenal bez baskı altında olduğundan dolayı, kortikosteroid replasmanı yapılır (40).

Adrenal karsinom şüphesi olduğunda laparoskopik adrenalektomi genelde önerilmez. Prognoz kötüdür, komplet rezeksiyon yapılan hastalarda bile beş yıllık sağkalım oranı düşüktür. Metastaz olsa bile tümörün çıkarılabildiği kadarı ile çıkarılması adjuvan tedavinin etkinliği açısından önem taşımaktadır. Rezidü kalan olgularda mitotan tedavisi ilk seçenek olarak uygulanır. Mitotana dirençli olgularda, IGF-1 inhibitörleri, sunitinid, sorafenib kullanılabilir. Radyoterapinin etkinliği sınırlıdır (41).

#### **2.4.1.2 Feokromositoma**

Adrenal insidentalomaların yaklaşık %3'ünün feokromositoma olduğu kanıtlanmıştır (42). Geçmişte, feokromositoma hastalarının tümünün semptomatik olduğu düşünülüyorken artık bilgisayarlı görüntülemenin yaygın kullanımıyla feokromositomalı hastaların presemptomatik aşamada da tanı aldıkları belirlenmiştir (43). Son olarak , yapılan güncel çalışmalar ışığında adrenal kitle saptanan hastalarda Feokromositoma

taraması kontrastsız BT atenüasyonunun  $\geq 10$  HU ise yapılması gerektiği ,  $< 10$  HU olduğu durumlarda ise Feokromositoma riskinin çok düşük olması nedeniyle taramaya gerek olmadığı ortaya çıkartılmıştır (44). Ancak şüphenin ortadan kalkmadığı durumlarda insidental adrenal kitle nedeni ile başvuran bir hastada eğer hormonal değerlendirme yapılacak ise ilk ekarte edilmesi gereken patolojidir. Hastanın hipertansiyonu olmasa da feokromositoma taranmalıdır.

#### **2.4.1.2.1 Klinik**

Klinik tablo, hormon salgılanma özelliklerine, çeşitliliğine ve bireylerin katekolamin duyarlılığındaki farklılıklara bağlı olarak çok değişkenlik göstermektedir. Klasik triadı: Hipertansiyon eşliğinde çarpıntı, baş ağrısı ve terleme atakları olarak prezente olurken bu ataklara anksiyete, panik, tremor, bulantı ve parestezi eşlik edebilir. Ataklar, birkaç dakika ile birkaç saat kadar sürebilir. Genellikle ani başlar. Gün içinde birkaç kez olabileceği gibi, aylarca atak gelmeyebilir. Atakları tetikleyen durumlar arasında diyet(tiraminden zengin gıdalar), emosyonel stres, ilaçlar (Trisiklik antidepresanlar , MAO inhibitörleri, Dekonjestanlar,  $\beta$ -blokerler) gösterilmektedir (47).

#### **2.4.1.2.2 Tanı**

En uygun tarama testi 24 saatlik idrar örneğinde fraksiyone metanefrinlerin değerlendirilmesidir. Feokromositoma tanısı için bu testin duyarlılığı %95–100 olarak bildirilmektedir. Feokromositoma tanısının dışlanabilmesi için idrar fraksiyone metanefrinlerinin normal saptanması gerekmektedir. Feokromositoma tanısı için ise, fraksiyone metanefrinlerin testin referans aralığının üst limitinden 3–4 kat fazla olması gerekmektedir. Ancak böbrek yetmezliği, ilaçlar (labetolol, trisiklik antidepresanlar gibi) , ağır enfeksiyon gibi durumlar fraksiyone metanefrin atılımını değiştirebilir. İlaçların ölçümü etkilememesi için en az 2 hafta önceden kesilmesi önerilmektedir. Kalsiyum kanal blokerleri, diğer antihipertansif gruplara göre, fraksiyone üriner katekolamin düzeyleri ile daha az etkileşir ve örnek toplanması sırasında güvenle kullanılabilir. Plazma fraksiyone metanefrinlerinin ölçümü ise feokromositoma tanısı için çok hassastır (%97 ila 100) ancak çok spesifik değildir (%85 ila 89) (45).

İdrar testleri daha yaygın olarak ve sıklıkla başlangıç testi olarak kullanılır. Yeterli idrar biriktirildiğinden emin olmak için eş zamanlı idrar kreatinin ölçümü de yapılmalıdır. İdrar valin mandelik asit (VMA) ölçümü en yüksek yanlış negatiflik oranına sahip olduğundan tarama testi olarak önerilmez (48).

### 2.4.1.2.3 Tedavi

Feokromositomada temel tedavi tümörün cerrahi rezeksiyonudur ancak cerrahi öncesi hazırlıkta , akut hipertansif krizde ve metastatik hastalıkta primer tedavi olarak medikal tedaviden yararlanılmaktadır.

Preoperatif tedavide amaç; kan basıncının, kalp hızının ve tansiyonun normalleştirilmesidir. Bunu sağlamaktaki en önemli amaç hastanın anestezi veya cerrahinin neden olabileceği katekolamin krizinden korumaktır.

#### **Kan basıncı kontrolünün sağlanması:**

Fenoksibenzamin: Geri-dönüşümsüz, uzun etkili nonspesifik  $\alpha$ -adrenerjik antagonistdir. 2x10 mg dozunda oral olarak başlanır. Kan basıncı kontrolleri ile doz 2-3 günde bir 10-20 mg olarak artırılır. Tedaviye cerrahiden 7-10 gün önce başlanır.

Selektif  $\alpha_1$ -antagonistleri( Prazosin, Doksazosin, Terazosin): Etki sürelerinin daha kısa olması sebebi ile hızlı doz ayarı yapılabilir. Daha az refleks taşikardi ve cerrahi sonrası daha az hipotansiyona neden olurlar. Günde tek doz kullanılırlar. Dozların ortostatik hipotansiyon yan etkisinden dolayı gece alınması önerilir.

Kalsiyum kanal blokerleri: Yeterli kontrol sağlanamayan hastalarda tek başlarına veya selektif  $\alpha_1$  -antagonistleri ile birlikte kullanılırlar .

Katekolamin sentez inhibitörü- $\alpha$ -Metil tirozin: Tirozin hidroksilaz enzimini bloke ederek katekolamin sentezini önlerler. Yeterli  $\alpha$  ve  $\beta$  blokajı sağlanamayan durumlarda bu ilaçtan yararlanılabilir.

#### **Taşikardi ve aritmi tedavisi:**

Taşikardi ve aritmilerin eşlik ettiği durumlarda, yeterli  $\alpha$ -blokajını takip eden 2-3. günlerde  $\beta$  bloker tedavisi başlanır. Yeterli  $\alpha$  blokaj yapılmadan  $\beta$  bloker tedavi başlanması hipertansif krizi tetikleyebilir, kullanılması önerilmez. Propranolol, metoprolol ve atenolol tedavi seçenekleri arasındadır.

#### **Hipertansif kriz tedavisi:**

Fentolamin, kısa etkili non-selektif  $\alpha$ -adrenerjik blokerdir. Na-nitroprussid ve Nicardipin alternatif olarak kullanılabilir.

Operasyon öncesi 1-3 gün süreyle 1-2 L/gün %0.9 NaCL ile hidrasyon yapılır. Operasyon sabahı, hasta son  $\alpha$  ve  $\beta$ -bloker ilaç dozlarını oral olarak az miktarda suyla

alabilir. Postoperatif dönemde geçici hipoglisemi riski olduğundan kan şekerleri takip edilmeli ve verilen sıvılar %5 dekstroz içermelidir (49).

### 2.4.1.3 Primer Hiperaldosteronizm

Primer hiperaldosteronizm adrenal insidentaloma'nın nadir (yüzde 1'den az) nedenleridir (50).

#### 2.4.1.3.1 Klinik özellikleri

Primer hiperaldosteronizmin klasik belirtileri hipertansiyon ve hipokalemidir. Ancak potasyum değeri hastaların yaklaşık %60 kadarında normal değer aralığında potasyum saptanmaktadır. Bu hastalarda aynı zamanda ödem yokluğu , kas zayıflığı ; laboratuvar değerlerinde ise aldosteron yüksekliği, renin supresyonu, metabolik alkalozis, hafif hipernatremi, hipomagnezemi tanıyı desteklemektedir (51).

#### 2.4.1.3.1 Tanı

Teşhis için öncelikle tarama testleri(birinci basamak testler) kullanılması anormal sonuç saptanması durumunda ikincil testlere geçilmesi önerilmektedir (52).

İlk yapılması önerilen test Plazma renin aktivitesi (PRA) ve plazma aldosteron konsantrasyonu (PAC) ölçümleridir. Test sabah saatlerinde ve hasta oturur pozilyondaiken alınmalıdır. PA (ng/dl) 'nunun PRA 'ne (ng/ml/saat) oranı 20'nin altında olması durumunda primer hiperaldosteronizm tanısından uzaklaşmaktadır. Yapılan tetkiklerin sonucunda PRA baskılandığı (PRA <1 ng/mL/saat) ve PAC / PRA oranı uygunsuz şekilde yüksek olduğu (tipik olarak >10 ng/dL [277 pmol/L]) saptanıyorsa ikinci basamak testler ile confirmasyon yapılmalıdır. Ancak herhangi bir ilaç tedavisi almayan kişide spontan hipokalemi varlığı, ölçülemeyecek düzeyde PRA düzeyinin olması ve PA düzeyinin  $\geq 20$  ng/dL (555 pmol/L) olması durumunda 2.basamak testlere gerek yoktur (52).

2. basamak testler yapılmadan önce hastanın hipokalemisi varsa mutlaka düzeltilmeli, aldosteron-renin mekanizmasını etkileyen ilaçlar ise kesilmelidir. [ACE inh.,ARB'ler, Beta blokörler, spironolaktone ve eplerenon gibi (2-4 hafta önce kesilmelidir)]. Bu ilaçlar yerine kalsiyum kanal blokerleri veya alfa blokerler verilebilir.

2. basamak testler arasında en sık uygulanan testler dinamik testlerdir. Bu testlerden en sık uygulananları serum fizyolojik supresyon testi ve oral tuz yükleme testleridir.

**Serum fizyolojik supresyon testi:** Kardiyak fonksiyonları normal olan hastalarda yapılmalıdır. 2000cc %0.9 NaCl 500cc/sa hızında i.v. infüzyon ile verilir. Testin hasta

oturur pozisyondayken yapılması önerilir. Bakılan plazma aldosteron düzeyi 10 ng/dl (277 pmol/L) üzerinde ise tanı koydurucudur. 6 ng/dl değerinin altındaysa tanı dışlanır. 6 ng/dl - 10 ng/dl değerleri arasında yüksek şüphe vardır (53).

**Oral tuz yükleme testi:** Hastalara üç gün boyunca oral sodyum yüklemesi yapılır.(3\*1gr tuz ve yüksek tuzlu diyet;yaklaşık 5000mg tuz) Yüksek sodyumlu diyetin üçüncü gününde, serum elektrolitleri ölçülür ve aldosteron, sodyum ve kreatinin ölçümü için 24 saatlik idrar örneği toplanır. Yeterli sodyum yüklemesini belgelemek için 24 saatlik idrar sodyum atılımı 200 mEq'yi (4600 mg) aşmalıdır. Bu ortamda idrar aldosteron atılımının >12 mcg/24 saat (33 nmol/gün) olması hiperaldosteronizm ile tanısını destekler. Oral tuz yükleme testi yapılırken günlük olarak potasyum ölçümü yapılarak sodyum kaynaklı hipokalemi açısından da tetkik edilmelidir (54).

#### **2.4.1.3.3 Tedavi**

Tek taraflı aldosteron hipersekresyonu olan hastaların çoğu için (örneğin, adrenal adenom, tek taraflı nodül veya tek taraflı adrenal hiperplazi) tıbbi tedavi yerine tek taraflı adrenalectomi önerilirken bilateral adrenal hiperplazisi olan hastalar için cerrahi müdahale yerine tıbbi tedavi önerilmektedir. Medikal tedavide ise mineralokortikoid reseptör antagonistleri kullanılmaktadır. Spironolakton veya eplerenon gibi MRA'ları tolere edemeyen hastalarda , amilorid gibi potasyum tutucu bir diüretığe geçilmektedir (55).

### **2.5 Non-Fonksiyonel Adrenal Kitleler**

#### **2.5.1 Adrenokortikal Adenomlar**

Adrenokortikal adenomlar, adrenokortikal hücrelerin benign neoplazmalarıdır. Adrenal adenomlar, adrenal bezin en sık görülen kitle lezyonlarıdır. Birçoğu abdominal görüntülemelerinde tesadüfen keşfedilirken (adrenal insidentalomalar) bir kısmı da fazla sentezlenen hormonların neden olduğu semptomlarla ortaya çıkar. Boyutları ise genellikle 4cm altındadır (25).

Adrenal tümörler çoğunlukla yüksek çözünürlüklü karın görüntüleme çalışmalarının %4'ünden fazlasında insidental olarak keşfedilir. İnsidentalomaların %85 kadarının non-fonksiyone olduğu belirlenirken %9'unun cushing sendromuna,%4'ünün feokromasitomaya %1'inin ise primer hiperaldosteronizme sebep olduğu belirlenmiştir. Bu nedenle tüm adrenal insidentalomalar fonksiyonu açısından mutlaka taranmalıdır (26).

Adrenal adenomların neden oluştukları bilinmemekle beraber bazı kalıtsal hastalıklarda (MEN sendromu , Beckwith-Wiedemann sendromu, Carney sendromu) görülme sıklığı artmıştır.

Adrenal adenomların ayırıcı tanısında adrenokortikal karsinom , feokromositoma , adrenal metastazlar , fokal adrenal granüloz hastalık , adrenal myelolipoma yer almaktadır. Ayırıcı tanıya gitmekte ise radyografik özellikler oldukça yararlıdır. Adrenal adenomların tanısının konmasını görüntülemenin özellikleri çok önemli bir yere sahiptir. Görüntülenme özelliklerine göre adenomlar tipik ve atipik adenomlar olarak ayrılabilirler. Tipik adenomlar 4 cm. den küçük, homojen yapıda ve düşük yoğunluktadırlar. Atipik adenomlar ise 4 cm. den büyük, hemoraji, kalsifikasyon, nekroz içerebilen, yağdan fakir görünüm veren adenomlardır (25).

Nonfonksiyone olduğu saptanan adenomların boyutu 4cm'den küçük olması durumunda klinik ve görüntüleme yöntemleri ile takibi önerilmektedir. Fonksiyonsuz görünen adenomların zaman içinde fonksiyon kazanma olasılıkları nadirdir ve sadece hiperkortizolizm gelişebileceği öngörülür. Bu nedenle bu kitlelerin yıllık hormonal açıdan değerlendirilmeleri ve vaka bazında değerlendirilerek görüntüleme yöntemleri ile takibi önerilmektedir (56).

### **2.5.2 Adrenokortikal Karsinom**

Adrenokortikal karsinomlar (ACC) oldukça nadir görülen ; görülme sıklığı milyonda 1-2 olarak raporlanan yüksek derecede malign potansiyelli bir tümördür. Her yaşta gelişebilse de 4. ve 5. dekatlarda görülme sıklığında artış mevcuttur (57). Kadınlarda erkeklerden daha sık görülmektedir (kadın-erkek oranı 1,5 ila 2,5:1 ) (58).

ACC vakalarının çoğu sporadik olarak ortaya çıktığı bilinmesine rağmen bazı vakalar çeşitli kalıtsal kanser sendromlarının bir bileşeni olarak presente olabilmektedir. Bu sendromlar arasında Li-Fraumeni sendromu, Beckwith-Wiedemann sendromu, MEN1 bulunmaktadır (59).

ACC'lerin yaklaşık %60'ında hormon hipersekresyonu saptanır fakat klinik oluşturmayabilir (60). Bu nedenle en sık görülen hiperandrojenizm ve Cushing sendromununun belirti ve semptomlarını dışlamak için dikkatli bir öykü ve fizik muayene yapılmalıdır. ACC tanısı ile genellikle görüntüleme yöntemleri ile konmaktadır. ACC için uzak yayılımın en yaygın bölgeleri karaciğer, akciğerler, lenf düğümleri ve kemik

olduğundan bu bölgelerin de tutulum açısından değerlendirilebilmesi için görüntüleme yapılması önerilmektedir (61).

Tedavide kür sağlayan tek yöntem tümörün cerrahi R0 olarak çıkarılmasıdır. Mitotan , kemoterapi,radyoterapi seçilmiş vakalarda kullanılmaktadır (62).

### **2.5.3 Adrenal Metastazlar**

Adrenal bezler, malign tümörlerin metastatik yayılımının sık görüldüğü organlardan biridir. Adrenal beze en sık metastaz yapan tümörler ; akciğer, meme, over karsinomu ve malign melanomdur. Metastazlar çoğunlukla hastalarda önceki malign hastalıkları nedeniyle yapılan takipleri sırasında ortaya çıkar. Metastaz olduğu kesinleşen olgularda feokromasitomayı dışlamak dışında hormon hipersekresyonu açısından ileri değerlendirmenin gerekli olmadığı yapılan çalışmalarda ortaya konmuştur (63). Metastatik etkilenme tek taraflı veya iki taraflı olabilir. Özellikle bilateral metastazları olan hastalar adrenal yetmezlik yönünden tetkik edilmelidir. Tek metastaz durumunda cerrahi tedavi önerilmektedir. Çeşitli vaka serileri, adrenal metastazların lokal kontrolünde transarteriyel kemoembolizasyon ve görüntüleme kılavuzluğunda perkütan radyofrekans ablasyonun etkinliğini belgelemiştir (63).

### **2.5.4 Adrenal Kistler**

Adrenal kistler nadirdir ve BT ve MRI'da kistik maligniteden, kontrast tutulumu göstermemeleri, suya yakın sinyal vermeleri(0 HU), duvar kalınlıklarının 3 mm'den az olması ve boyutlarının 5-6 cm'den büyük olmaması durumunda kolaylıkla ayırt edilebilirler (104).

Normal adrenal bezlerin (özellikle sol tarafta) ultrason ile görüntülenmesi her zaman mümkün olmayabilirken çalışmalarda 2 cm üzerinde kitleler için duyarlılığın %90 olduğu saptanmıştır. (106) Ancak bu yöntem tümörün iyi veya malign olduğuna dair net bir bilgi veremezken ACC'lerin %90'ında boyutlarının 4cm'den büyük olduğu yapılan çalışmalarca kanıtlanmıştır. USG görüntülemesiyle >4cm kitlesi olan hastaların öncelikle malign durumların ekartasyonu açısından tetkik ve tedavisi önerilmektedir . Klinik bulgu, bası semptomları ve kanama bulgusu olmaması halinde takip önerilmektedir. (107,108).

### 2.5.5 Adrenal Miyelolipomlar

Adrenal miyelolipomlar, çoğunlukla olgun yağ dokusu ve karışık miyeloid dokudan oluşan benign, işlevsiz adrenal neoplazmalardır. Tüm adrenal insidentalomaların %6 ila %16'sını oluştururlar ve adrenal adenomlardan sonra benign adrenal lezyonlarının en yaygın ikinci nedenidirler. Genellikle 40 ila 70 yaşlarındaki kişilerde teşhis edilirler ve ortalama teşhis yaşı 62 civarındadır (77). Adrenal miyelolipomların artan yaygınlığı, esas olarak bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRI) artan kullanımı nedeniyle insidental olarak saptanmasından kaynaklanmaktadır (115). Klinik olarak genellikle küçük ve asemptomatikler ancak bası bulguları veya karın ağrısı ile ortaya çıkabilirler. BT taramasında, yağ içeriklerine bağlı olarak - 90 ila - 120 Hounsfield ünitesi (HU) veya daha düşük bir zayıflamaya sahip, iyi sınırlı, hipodens kitleler olarak görünürler (84). MR incelemelerinde ise T1 ağırlıklı MRI taramalarında hiperintens ve T2 ağırlıklı taramalarda izointens veya hiperintens olarak görünür (85). Adrenal miyelolipomların yönetimi, lezyonun büyüklüğüne, olası malignite belirtilerinin varlığına ve semptomların (bası bulguları) varlığına göre belirlenmelidir. Herhangi bir malignite şüphesi varsa, lezyon cerrahi olarak tedavi edilmelidir, ancak tedavi genellikle çoğu adrenal miyelolipom için konservatiftir (86).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda 2015 ile 2023 yılları arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji BD’da adrenal kitle nedeniyle değerlendirilen ve multidisipliner konseyde operasyon kararı alınmış, hastanemiz cerrahi bölümünde opere olan vakalar retrospektif olarak incelendi.

Batın BT , MR veya PET BT görüntülemeleri yapılan ve adrenal kitle saptandıktan sonra opere edilen 18 yaş üstü 184 hasta dahil edildi. Hastaların verileri hastane otomasyon sistemi kullanılarak elde edildi. Hastaların cinsiyet , yaş , görüntüleme yöntemi (BT, MR , FDG PET) ,görüntüleme yöntemlerinde kitlenin özellikleri , görüntüleme ölçülen boyutu , patolojik boyutu ve patolojik tanısı kaydedildi.

Görüntüleme yöntemlerinde kitlenin özelliklerinin değerlendirilmesinde ; BT’de HU indeksi , heterojenite varlığı ,boyutu ve kenar düzeni, MR’da T1 ve T2 sekanstaki intensitesi , out faz sekansta yağ baskılama varlığı ve heterojenite varlığı , boyutu ve kenar düzeni, FDG PET görüntülemelerinde ise suv max. değerleri dikkate alındı.

Fonksiyonel – non fonksiyonel açısından değerlendirme için hastaların bilgileri , retrospektif olarak , Endokrinoloji Bilim Dalı’nda değerlendirildiği dosyalardan elde edildi. Tüm hastalar Cushing sendromu açısından 1 mg DST ile taranmıştı. DST sonrası kortizol düzeyi 1,8 mcg/dl üzerinde olan hastalara 2 gün 2 mg DST , 24 saatlik idrarda kortizol ve gece serum - tükürük kortizol testlerinden en az 2 tanesi de yapılarak klinik değerlendirme ile birlikte Cushing sendromu tanısı konulduğu/dışlandığı görüldü. Hipertansiyon saptanan hastaların ise (varsa hipopotasemi düzeltildikten sonra) primer hiperaldosteronizm açısından plazma aldosteron düzeyi (PAC) / plazma renin aktivasyon düzeyi (PRA) oranı ile değerlendirildiği , oranın 20’nin üzerinde olan hastalara salin infüzyon testi uygulandığı , Aldosteron düzeyi 10 ng/dl üzerindeki hastalara primer hiperaldosteronizm tanısı konulduğu görüldü. Hastaların tamamından 24 saatlik idrarda metanefrin – normetanefrin düzeyleri bakıldığı, klinik değerlendirme ile birlikte , metanefrin – normetanefrin düzeyi normal üst sınırın 2-3 katı olan hastaların Feokromasitoma ön tanısı olarak değerlendirildiği görüldü.

Fonksiyonel kitlesi olan hastalardan Cushing sendromu tanısı alan hastalar steroid şemsiyesi ile primer hiperaldosteronizm ve Feokromasitoma tanısı olan hastalar ise pre operatif uygun hazırlıkla opere edildi.

Patoloji verilerinden ise kitlenin patolojik tanısı , boyutu , WEISS skoru ve benign/malign feokromasitoma ayırımı için GAPP skoru kullanılmıştır.

Kocaeli Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan KOÜ GOKAEK-2024/05.40 karar numarası ile 14.03.2024 tarihinde onay alındı.

### **3.1 İstatistiksel Yöntem**

İstatistiksel değerlendirme IBM SPSS 29.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) ile yapıldı. Normal dağılıma uygunluk Shapiro-Wilk ve Kolmogorov-Smirnov testleri ile incelendi. Normal dağılım gösteren değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma, normal dağılım göstermeyen değişkenler medyan (25.-75. yüzdeler) olarak verildi. Kategorik değişkenler frekans (yüzde) olarak verildi. Gruplar arası karşılaştırmalarda Mann-Whitney U testi kullanıldı. Uyum analizinde intraclass korelasyon katsayısı (ICC) kullanıldı. Tanı yöntemlerinin geçerliği için sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değer ve negatif prediktif değer hesaplandı. Hipotez testlerinde  $p < 0,05$  istatistiksel önemlilik için yeterli kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışmamıza Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğinde değerlendirilen ve adrenal kitle nedeniyle adrenalectomi yapılan 184 hasta dahil edildi. Çalışmamıza alınan 184 hastanın yaş ortalaması 47,9 (+/-13,1) 'dur. Kadın hasta oranı %63,6 (n:117) iken erkek hasta oranı %36,4 (n:67) olarak saptanmıştır. (Tablo 3)

**Tablo 3:** Cinsiyete Göre Dağılım

CİNSİYET	ERKEK	KADIN	TOPLAM
YÜZDE(%)	% 36,4	% 63,6	% 100
HASTA SAYISI (n)	67	117	184

Genel cinsiyet dağılımından farklı olarak metastaz tanısı alan hastaların (15 hasta) %66,7'si (10 hasta) erkek , %33,3 (5 hasta) kadın cinsiyettedir. Adrenokortikal karsinom tanısı alan hastaların cinsiyet dağılımında da eşit oran saptanmıştır. (21 hastanın 11'i erkek, 10'u kadın)

Hastanemizde opere edilen adrenal kitlelerde tanı yöntemi olarak kullanılan görüntüleme teknikleri ise bilgisayarlı tomografi (n:36 %19,5), manyetik rezonans inceleme (n:142 %77,1), pozitron emisyon sintigrafi (n:6 %3,4)'dir. (Tablo 4)

**Tablo 4:** Tanı İçin Kullanılan Görüntüleme Yöntemleri

GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMİ	HASTA SAYISI (n)	YÜZDE(%)
Bilgisayarlı tomografi	36	19,5
Manyetik rezonans inceleme	141	77,1
Pozitron emisyon tomografi	6	3,4
<b>TOPLAM</b>	184	100,0

Kitle yerleşimi ise solda (n:82 %44,6), sağda (n:95 %51,6), bilateral (n:7 %3,8) olarak saptanmıştır. Sol taraflı kitlelerin ortalama boyutu 5,5 cm , sağ taraflı kitlelerin ortalama boyutu 4,8 cm olup sağ ve sol taraflı kitlelerin boyutları arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. (Tablo 5)

**Tablo 5:** Kitlelerin Lokalizasyonu

LOKALİZASYON	HASTA SAYISI (n)	YÜZDE(%)
BİLATERAL	7	3,8
SOL	82	44,6
SAĞ	95	51,6
<b>TOPLAM</b>	<b>184</b>	<b>100,0</b>

Opere edilen toplam 184 hastanın patolojik tanıları şu şekildedir; metastaz (n:15 %8,2) , adrenokortikal adenom (n:82 %44,6) , adrenokortikal karsinom (n:21 %11,4) , benign davranışlı feokromositoma (n:31 %16,8) , malign davranışlı feokromositoma (n:14 %7,6), ganglionöroma (n:5 %2,7),miyelolipom (n:7 %3,8), epitalyal kist(n:4 %2,2) , bilateral adrenal hiperplazi (n:5 %2,7). (Tablo 6)

**Tablo 6:** Opere Edilen Hastaların Patolojik Tanıları

PATOLOJİK TANI	HASTA SAYISI(n)	YÜZDE (%)
Adrenokortikal adenom	82	44,6
Feokromositoma*	45	24,4
Benign Davranışlı Feokromositoma	31	16,8
Malign Davranışlı Feokromositoma	14	7,6
Adrenokortikal karsinom	21	11,4
Metastaz	15	8,2
Myelolipom	7	3,8
Bilateral adrenal hiperplazi	5	2,7
Ganglionöroma	5	2,7
Epitalyal kist	4	2,2
<b>TOPLAM</b>	<b>184</b>	<b>100,0</b>

\*GAPP skoru < 3 olan hastalar benign davranışlı , ≥ 3 olan hastalar malign davranışlı olarak değerlendirilmiştir.

Görüntüleme de saptanan kitlelerin medyan boyutu ve adrenaektomi materyallerinin incelenmesi sonucu patolojik olarak ölçülen tümör boyutlarının medyan değeri 4cm olup intraclass korelasyon skoru 0,930 olup uyumlu olarak saptanmıştır. (p değeri<0,001) (Tablo 7)

**Tablo 7: Kitle Boyutlarının Görüntüleme Yöntemi İle Karşılaştırılması**

	<b>BOYUT (median)</b>	<b>PERCENTİL(25-75)</b>	<b>ICC skoru</b>
<b>Patolojik boyutu(cm)</b>	4,0	3,0-6,0	<b>0,930</b>
<b>Görüntüleme boyutu(cm)</b>	4,0	3,0-5,8	

Patolojik tanısı metastaz olan 15 hastanın 6'sında kitle solda , 9'unda kitle sağda saptanmıştır. Adrenokortikal adenom saptanan 82 hastanın 39'unda kitle sağda , 42'sinde kitle solda , 1 hastada ise bilateral olduğu saptanmıştır. Adrenokortikal karsinom saptanan 21 hastanın 13'ünde kitle solda , 7'sinde kitle sağda , 1 hastada bilateral yerleşimlidir. Feokromositoma tanısı saptanan 45 hastanın ise 16'sında kitle solda , 29'unda ise kitle sağda yerleşimli olduğu saptanmıştır. Patolojik tanılara göre yaş,cinsiyet ve lokalizasyon dağılımı Tablo 8'de özetlenmiştir.

**Tablo 8: Patolojik Tanıların Yaş,Cinsiyet Ve Kitle Lokalizasyonuna Göre Dağılımları**

<b>Patolojik tanı</b>	<b>HASTA SAYISI (n)/ YÜZDE (%)</b>					
	<b>YAŞ (ort.)</b>	<b>CİNSİYET</b>		<b>LOKALİZASYON</b>		
		<b>Erkek</b>	<b>Kadın</b>	<b>SAĞ</b>	<b>SOL</b>	<b>BİLATERAL</b>
Metastaz	56	10 (%67)	5 (%33)	9 (%60)	6 (%40)	0
Adrenokortikal Adenom	46	19 (%23)	63 (%77)	39 (%51)	42 (%48)	1 (%1)
Adrenokortikal Karsinom	49	11 (%52)	10 (%48)	7 (%33)	13 (%62)	1 (%5)
Bilateral Adrenal Hiperplazi	50	3 (%60)	2 (%40)	0	0	5 (%100)
Miyelolipom	52	3 (%43)	4 (%57)	5 (%71)	2 (%29)	0
Feokromositoma, Benign davranışlı*	47	11 (%35)	20 (%65)	21 (%68)	10 (%32)	0
Feokromositoma, Malign davranışlı*	46	5 (%36)	9 (%64)	8 (%57)	6 (%43)	0
Ganglionöroma	32	3 (%60)	2 (%40)	3 (%60)	2 (%40)	0
Epitelyal Kist	47	2 (%50)	2 (%50)	3 (%75)	1 (%25)	0
<b>TOPLAM</b>	48	67 (%36)	117 (%64)	95 (%52)	82 (%44)	7 (%4)

Çalışmamıza dahil ettiğimiz hastaların operasyon nedenleri ise primer malignitesi bilinen olgularda metastaz şüphesi (n:15 %8,2), görüntülemelerde kitlenin boyut olarak büyük olması (klinik değerlendirmeye göre 4-6cm'den büyük kitle) , bası bulguları veya şüpheli görünüm saptanması (n:53 %28,8), feokromasitoma ön tanısı , (n:49 %26,1), cushing sendromu (n:45 %23,4) ve conn sendromu (n:25 %13,6 ) ön tanılardır. (Tablo 9)

**Tablo 9:** Adrenalektomi Yapılan Hastaların Operasyon Nedenleri

<b>OPERASYON NEDENİ</b>	<b>HASTA SAYISI(n)</b>	<b>YÜZDE (%)</b>
Boyut-görünüm	53	28,8
Feokromasitoma	49	26,1
Cushing	42	23,4
Conn send.	25	13,6
Metastaz	15	8,2
<b>TOPLAM</b>	<b>184</b>	<b>100,0</b>

Patolojik tanısı metastaz olarak saptanan 15 hastanın tamamında daha önce tanısı konmuş primer malignite mevcut olup hastalar metastaz ön tanısı ile opere edilmiştir.4 epityyal kist ve 7 miyelolipom vakalarının patolojik tanısı , görüntüleme yöntemlerinde (BT) saptanan ön tanı ile uyumlu saptanmıştır. Feokromasitoma ön tanısı ile opere edilen 49 hastanın 45'i (%91,8) patolojik olarak da Feokromasitoma tanısı almış olup 4 hastada(%8,2) adrenokortikal adenom saptanmıştır. (Tablo 10)

**Tablo 10:** Adrenalektomi Yapılan Hastaların Operasyon Nedenleri İle Patolojik Tanılarının Korelasyonu

		OPERASYON NEDENİ					TOPLAM
		Metastaz	Cushing Send.	Feo.	Conn send.	Boyut-görünüm*	
<b>PATOLOJİK TANI</b>	Metastaz	15	0	0	0	0	<b>15</b>
	Adrenokortikal adenom	0	38	4	25	15	<b>82</b>
	Adrenokortikal karsinom	0	0	0	0	21	<b>21</b>
	Bilateral adrenal hiperplazi	0	4	0	0	1	<b>5</b>
	Epitelyal kist	0	0	0	0	4	<b>4</b>
	Feokromasitoma	0	0	45	0	0	<b>45</b>
	Ganglionöroma	0	0	0	0	5	<b>5</b>
	Myelolipom	0	0	0	0	7	<b>7</b>
<b>TOPLAM</b>	<b>Hasta Sayısı(n)</b>	<b>15</b>	<b>42</b>	<b>49</b>	<b>25</b>	<b>53</b>	<b>184</b>

\*Boyut-görünüm istatistiksel açıdan beraber değerlendirilmiştir ancak miyelolipom ve kist saptanan hastaların tamamı boyut nedeniyle opere edilmiştir. (5,5cm'den büyük kitle)

Çalışmamızdaki opere edilen adrenal kitlesi olan hastaların görüntüleme yöntemleri tanısı konulmuş olan adrenal kist (4 hasta) tanılı hastalar dışlandığında 180 hastanın hormon hipersekresyonu açısından operasyon öncesi yapılan tetkiklerinde 125 hastada kitlenin fonksiyone olduğu (%70) , 55 hastada ise kitlenin non-fonksiyone (%30) olduğu saptanmıştır. (Tablo 11)

Fonksiyone kitle saptanan hastaların (n:125); %43'ünde (n: 54) cushing sendromu , %36 'inde (n:45) feokromasitoma , %21'inde (n:26) ise conn sendromu nedeniyle hormon hipersekresyonu olduğu saptanmıştır.

Patolojik tanısı adrenokortikal karsinom olarak saptanan 21 hastanın tamamının opere edilme nedeni görüntüleme yöntemlerinde malignite yönünden şüpheli görünüm veya 4-6 cm'den büyük kitle olmasıdır. ACC tanısı alan bu 21 hastanın hormon hipersekresyonu açısından operasyon öncesi yapılan değerlendirilmelerinde 13 hastada(%61) fonksiyone kitle[12 hasta Cushing sendromu , 1 hasta Conn sendromu(Conn sendromu tanısı alan hastanın WEISS skoru: 7 olduğundan ACC olarak kabul edilmiştir.)] 8 hastada (%39) non-fonksiyone kitle saptanmıştır.

**Tablo 11:**Kitlelerin Fonksiyon Durumuna Göre Sınıflandırılması

	<b>Klinik Tanı</b>	<b>Hasta Sayısı(n)</b>	<b>Yüzde (%)</b>
<b>Fonksiyone kitle</b>		125	71
	Cushing Sendromu*	54	43
	Feokromasitoma	45	36
	Conn Sendromu**	26	21
<b>Non-fonksiyone kitle</b>		52	29

\*Cushing tanısı alan 54 hastadan 13'ünün (%24) patolojik tanısı ACC'dir.

\*\*Conn sendromu tanısı alan 26 hastadan 1'inin (%3,8) patolojik tanısı ACC'dir. (Conn sendromu tanısı alan hastanın Weiss skoru:7 olduğundan ACC olarak kabul edilmiştir.)

Endokrinolojik açıdan yapılan tetkiklerde fonksiyone kitle saptanan (n:128) hastaların tümör boyutu 4,2 cm olarak saptanmışken ; non- fonksiyone kitlesi olan hastaların (n:52) tümör boyutu 7,0 cm olarak saptanmıştır. (p değeri<0,001) (Tablo 12)

**Tablo 12:** Fonksiyone Ve Non-Fonksiyone Kitlelerin Boyut Açısından Karşılaştırılması

	<b>Kitle Boyutu(mean)</b>	<b>Percentil(25-75)</b>	<b>p değeri</b>
<b>Fonksiyone kitle (cm)</b>	4,29	2,5-5,0	<b>&lt;0,001</b>
<b>Non-fonksiyone kitle (cm)</b>	7,01	4,5-8,0	

Çalışmamıza alınan 180 hastanın BT ve MR görüntülemeleri incelendiğinde heterojenite açısından 93 hastanın değerlendirildiği saptanmıştır. Bu 93 hastadan heterojenite varlığı saptanan 73 hastanın %75'inde (55 hasta ) patolojik tanı olarak metastaz,ACC ve feokromasitoma tanısı saptanmıştır. %25'inde ise (18 hasta) benign adrenal kitle saptanmıştır. (5 hastada adenom , 1 hastada bilateral adrenal hiperplazi , 5 hastada ganglinöroma ve 7 hastada miyelolipom saptanmıştır. ) (Tablo 13)

**Tablo 13:**Heterojen Kitle Görünümüne Göre Sınıflandırma

Patolojik tanı	HETEROJENİTE		TOPLAM
	Var	Yok	
Metastaz	5	0	5
Adrenokortikal Adenom	5	17	22
Adrenokortikal Karsinom	14	0	14
Bilateral Adrenal Hiperplazi	1	2	3
Epitelyal Kist	0	1	1
Feokromositoma, Benign davranışlı	24	4	28
Feokromositoma, Malign davranışlı	12	1	13
Ganglionöroma	5	0	5
Miyelolipom	7	0	7
<b>TOPLAM</b>	<b>25</b>	<b>73</b>	<b>98</b>

Görüntüleme yöntemlerinden BT ile değerlendirilen 40 hastanın HU indeksleri açısından yapılan değerlendirmede ; >20 HU indeksine sahip 20 hastanın 5'inde metastaz , 5 'inde adrenokortikal karsinom , 6'sında feokromasitoma , 2 hastada bilateral adrenal hiperplazi, 1 hastada ganglionöroma , 1 hastada ise adrenokortikal adenom saptanmıştır. HU indeksi <10 olan 17 hastanın 16'sında adrenokortikal adenom , 1'inde epitelyal kist saptanmıştır. HU indeksi 10-20 arasında olan 3 hastanın ise 2'si feokromasitoma tanısı alırken 1 hastada adrenokortikal adenom tanısı konulmuştur. (Tablo 14)

Patolojik tanısı metastaz olan ve BT görüntülemesi yapılan 5 hastanın tamamı ve adrenokortikal karsinom tanısı olan 5 hastanın tamamı >20 HU indeksine sahiptir. BT ile feokromasitoma tanısı alan 8 hastanın tamamında HU indeksi >10 olarak saptanmıştır.

**Tablo 14:**Bilgisayarlı Tomografi Çekilen Hastaların HU İndekslerine Göre Sınıflandırılması

Patolojik tanı	BT HU İNDEKSİ			TOPLAM
	<10 HU	10-20 HU	>20 HU	
Metastaz	0	0	5	<b>5</b>
Adrenokortikal Adenom	16	1	1	<b>18</b>
Adrenokortikal Karsinom	0	0	5	<b>5</b>
Bilateral Adrenal Hiperplazi	0	0	2	<b>2</b>
Epitelyal Kist	1	0	0	<b>1</b>
Feokromositoma, Benign davranışlı*	0	1	5	<b>6</b>
Feokromositoma, Malign davranışlı*	0	1	1	<b>2</b>
Ganglionöroma	0	0	1	<b>1</b>
<b>TOPLAM</b>	<b>17</b>	<b>3</b>	<b>20</b>	<b>40</b>

\*GAPP skoru < 3 olan hastalar benign davranışlı , ≥ 3 olan hastalar malign davranışlı olarak değerlendirilmiştir.

Görüntüleme yöntemlerinde MR ile değerlendirilen 148 hastanın out faz sekansta sinyal kaybı açısından yapılan değerlendirmede ; out faz sekansta sinyal kaybı görülen 71 hastanın 61'inde (%85) adrenokortikal adenom , 7 'sinde miyelolipom (%10) , 3'ünde (%5) bilateral adrenal hiperplazi saptanmıştır. Out faz sekansta sinyal kaybının olmadığı tespit edilen 77 hastanın 37'inde(%48) feokromasitoma , 15'inde(%19,5) adrenokortikal karsinom , 11'inde(%14,4), adrenokortikal adenom 10 'unda (%12,9) metastaz ,4'ünde (%5,2) ganglionöroma saptanmıştır. (Tablo 15)

Patolojik tanısı metastaz olan ve MR incelemesi yapılan 10 hastanın tamamında ve adrenokortikal karsinom tanısı olan 15 hastanın ve Feokromasitoma tanısı olan 37 hastanın tamamında da out faz sekansta sinyal kaybı saptanmamıştır.

**Tablo 15:** Kitlelerin MR İncelemelerinde Azalmış Yağ İçeriği Açısından Değerlendirilmesi

Patolojik tanı	Out Faz Sekansta Sinyal Kaybı (MR)		TOPLAM
	VAR	YOK	
Metastaz	0	10	10
Adrenokortikal Adenom	61	11	72
Adrenokortikal Karsinom	0	15	15
Bilateral Adrenal Hiperplazi	3	0	3
Miyelolipom	7	0	7
Feokromositoma, Benign davranışlı	0	25	25
Feokromositoma, Malign davranışlı	0	12	12
Ganglionöroma	0	4	4
<b>TOPLAM</b>	<b>71</b>	<b>77</b>	<b>148</b>

Yapılan MR incelemelerinde T1 ve T2 sekanslarında yaptığımız değerlendirmede : patolojik tanısı metastaz olan ve MR incelemesi yapılan 10 hastanın değerlendirmesinde; T1 sekansında 6 hastada (%60) izointensite, 3 hastada (%30 ) hipointensite, 1 hastada (%10) hiperintensite saptanmıştır. T2 sekansında ise 9 hastada (%90) hiperintens görünüm, 1 hastada (%10) ise hipointens görünüm saptanmıştır. (Tablo 16,17 )

Patolojik tanısı adrenokortikal adenom olan ve MR incelemesi yapılan 72 hastanın değerlendirmesinde ; T1 sekansta 68 hastada (%94,4) izointens görünüm saptanırken 4 hastada (% 5,6) hipointens görünüm saptanmıştır. T2 sekansta ise 62 hastada (%92,5) izointens görünüm saptanmışken 10 hastada (% 7,5) hiperintens görünüm saptanmıştır.

Patolojik tanısı adrenokortikal karsinom olan ve MR incelemesi yapılan 15 hastanın değerlendirmesinde ; T1 sekansta 12 hastada(% 80) hipointens görünüm saptanırken , 3 hastada (%20 )izointens görünüm saptanmıştır. T2 sekansta ise 15 hastanın tamamında (%100) hiperintens görünüm saptanmıştır.

Patolojik tanısı feokromasitoma olan ve MR incelemesi yapılan 37 hastanın değerlendirmesinde; T1 sekansta 31 hastada (%83,7) hipointens görünüm saptanırken, 6

hastada(%14,3) izointens görünüm saptanmıştır. T2 sekansta ise 36 hastada (%97,2) hiperintens görünüm saptanırken 1 hastada (%2,8) hipointens görünüm saptanmıştır.

Patolojik tanısı ganglionöroma olan ve MR incelemesi yapılan 4 hastanın değerlendirmesinde; T1 sekansta 4 hastanın tamamında hipointens görünüm saptanırken, T2 sekansta ise hastaların tamamında hiperintens görünüm saptanmıştır.

**Tablo 16:** MR İncelemesinde T1 Sekans İntensite Açısından Değerlendirme

Patolojik tanı	T1 SEKANS İNTENSİTE(MR)			TOPLAM
	Hiperintens	Hipointens	İzointens	
Metastaz	1	3	6	10
Adrenokortikal Adenom	0	4	68	72
Adrenokortikal Karsinom	0	12	3	15
Bilateral Adrenal Hiperplazi	0	0	3	3
Epitelyal Kist	0	2	0	2
Feokromositoma, Benign davranışlı	0	24	1	25
Feokromositoma, Malign davranışlı	0	7	5	12
Ganglionöroma	0	4	0	4
Miyelolipom	0	0	7	7
<b>TOPLAM</b>	<b>1</b>	<b>56</b>	<b>93</b>	<b>150</b>

**Tablo 17: MR İncelemede T2 Sekans İntensite Açısından Değerlendirme**

Patolojik tanı	T2 SEKANS İNTENSİTE(MR)			TOPLAM
	Hiperintens	Hipointens	İzointens	
Metastaz	9	1	0	10
Adrenokortikal Adenom	10	0	62	72
Adrenokortikal Karsinom	15	0	0	15
Bilateral Adrenal Hiperplazi	0	0	3	3
Epitelyal Kist	2	0	0	2
Feokromositoma, Benign davranışlı	25	0	0	25
Feokromositoma, Malign davranışlı	11	0	1	12
Ganglionöroma	4	0	0	4
Miyelolipom	6	0	1	7
<b>TOPLAM</b>	<b>82</b>	<b>1</b>	<b>67</b>	<b>150</b>

FDG PET CT görüntüleme yöntemi ile tetkik edilen metastaz tanısı olan 6 hastanın median *suv max.* değeri 10 (5-20) saptanmışken , adrenokortikal karsinom tanısı alan 7 hastanın median *suv max.* değeri 20 (7-55) saptanmıştır. (Tablo 18)

**Tablo 18: PET-CT İle Değerlendirilen Hastaların Ortalama Suv max. Değerleri**

Patolojik tanı	Hasta Sayısı (n)	PET CT	
		<i>suv max.</i>	Min-Max
Metastaz	6	9	5-20
Adrenokortikal Karsinom	7	13	7-55

Çalışmamıza dahil ettiğimiz hastaları görüntüleme yöntemleriyle malign-benign kitle ayırımındaki başarı oranını duyarlılık , özgüllük , pozitif prediktif değer (PPV) ve negatif prediktif değer(NPV) açısından değerlendirdik. Görüntüleme yöntemlerindeki malignite(adrenokortikal karsinom ve metastaz dahil edildi) veya feokromasitoma tanılarını destekleyen aşağıdaki bulguların her biri ayrı ayrı değerlendirmiştir.

- BT ve MR incelemelerinde kitlenin heterojen görünümüne sahip olması

- BT görüntülemelerinde HU indeksinin 10'un üzerinde olması (HU indeksi 10'un ve 20'nin üzerinde olması ayrı ayrı değerlendirilmiştir.)

- MR incelemelerinde T1 sekansta hipointens görünüm olması
- MR incelemelerinde T2 sekansta hiperintens görünüm olması
- MR incelemelerinde out faz sekansta sinyal kaybının olmaması
- T2 sekansta hiperintens görünümün olduğu ve out faz sekansta sinyal

kaybının olmadığı MR bulguları birlikte değerlendirildi.

- MR bulgularında; T1 sekansta hipointens görünümün olduğu, T2 sekansta hiperintens görünümün olduğu ve out faz sekansta sinyal kaybının olmadığı hastalar da birlikte değerlendirilerek aşağıdaki tabloda özetlenmiştir. (Tablo 20)

Feokromasitoma tanısının litaretürlerdeki yeni sınıflamalarında benign-malign ayrımı kaldırıldığı , feokromasitomaların tamamının malignite potansiyeli olan tümörler olduğu , metastaz yapan feokromasitomaların ise metastatik tümör olarak değerlendirildiği bilinmektedir. Fakat çalışmamız retrospektif olduğundan vakalarımızın da patolojik değerlendirmeleri geçmiş sınıflandırmaya göre yapılmıştır. Bu nedenle duyarlılık , özgüllük, PPV ve NPV testleri açısından yaptığımız değerlendirmeye çalışmamızdaki tüm feokromasitoma tanılı hastalar dahil edilmiştir.

**Tablo 19:** Görüntülemelerdeki Malignite Bulgularının Duyarlılık , Özgüllülük , Pozitif Prediktif Değer (PPV) Ve Negatif Prediktif Değer (NPV) Açısından Değerlendirmesi

GÖRÜNTÜLEME	YÜZDE (%)			
	DUYARLILIK	ÖZGÜLLÜLÜK	PPV	NPV
Heterojen Görünüm	64	91	76	77
>10 HU İndeksi(BT)	100	77	78	100
>20 HU İndeksi(BT)	89	82	80	90
T1 Hipointensite (MR)	74	90	85	82
T2 Hiperintensite (MR)	97	76	75	96
Out Faz Sekansta Sinyal Kaybı Yokluğu (MR)	98	82	80	98
MR 3 kriterin birlikte olması*	74	94	90	82
T2 Hiperintens+ Out Faz Sekansta Sinyal Kaybının Olmaması	97	85	83	97

\*T1 sekansta hipointensite , T2 sekansta hiperintensite saptanan ve out faz sekansta sinyal kaybı olmayan hastalar (PPV:Pozitif Prediktif Value , NPV: Negatif Prediktif Value)

MR ve BT görüntülemelerindeki heterojenite varlığının malignite açısından duyarlılığı % 64 , özgüllüğü % 91 olarak sonuçlanmıştır.

MR incelemelerinin malignite açısından duyarlılık ve özgüllüğü çalışmamızda şu şekilde sonuçlanmıştır: T1 sekansta hipointensite varlığının duyarlılığı % 74 , özgüllüğü % 90 ; T2 sekansta hiperintensite varlığının duyarlılığı % 97 , özgüllüğü % 76 ; out faz sekansta sinyal kaybının olmamasının duyarlılığı % 98 , özgüllüğü % 82; T2 hiperintensite varlığı ve out faz sekansta sinyal kaybının olmamasının birlikte değerlendirildiğinde duyarlılığı % 97 , özgüllüğü % 85 ; T1 hipointensite , T2 hiperintensite ve out faz sekansta sinyal kaybının olmadığı 3 kriter beraber değerlendirildiğinde duyarlılığı % 74 , özgüllüğü % 94 olarak sonuçlanmıştır.

Tabloda yer alan veriler değerlendirildiğinde MR incelemelerinde T1 sekansta hipointensite varlığının duyarlılığının düşük olduğu saptanmışken T2 sekansta hiperintensite ve out faz sekansta sinyal kaybının saptanmamasının birlikte görüldüğü vakaların duyarlılık ve özgüllülüğün oldukça yüksek olduğu saptanmıştır.

HU İndeksi >20 olan vakaların duyarlılık ve özgüllüğü sırasıyla 89 , 82 iken ; HU indeksi >10 olan vakalarda duyarlılık artarken (%100) , özgüllük azalmıştır (%77). HU indeksinin <10 olduğu hastaların tamamında (17 hasta) benign kitle saptanmıştır ve beningnite açısından özgüllük ve PPV %100 olarak değerlendirilmiştir.

Cushing sendromuna bağlı bilateral adrenal hiperplazi (BMAH) tanısı ile opere edilen hastalardan (5 hasta) 2'si BT ile değerlendirilmiş olup 2 hastada da HU indeksi >20 olduğu saptanmıştır. Ancak MR ile değerlendirilen diğer 3 hastada out faz sekansta sinyal kaybı olup T1 ve T2 sekansta da izointensite saptanmıştır. Çalışmamızda BMAH tanısı düşünülen hastalarda MR incelemesinin patolojik tanı ile daha uyumlu olduğu saptanmıştır.

## 5. TARTIŞMA

Adrenokortikal tümörlerin çoğunluğu, abdominal görüntüleme çalışmalarında tesadüfen saptanan benign , fonksiyonsuz adenomlardır . Malign adrenal tümörler ise adrenal insidentalomaların %5 gibi küçük bir kesimini oluştururken primer malignitesi olan hastalarda bu oran %25-35'e çıkmaktadır (20,65,114,121).

Adrenal insidentalomalar en sık 5 ve 6. Dekatlarda görülür ve yaş ilerledikçe insidentaloma sıklığı artar. Yapılan çalışmalarda adrenal kitle nedeniyle opere edilen hastaların yaşları sıklıkla 5 ve 6. dekatlardadır. Ülkemizde yapılan cerrahi serilerde de hastaların yaş ortalamalarının 45 ila 48 arasında olduğu saptanmıştır (65,66,81,120). 184 hastayı dahil ettiğimiz çalışmamızda yaş ortalaması 47,9 (+/-13,1) olarak saptanmış olup özellikle ülkemizde yapılan çalışmalarla uyumlu olarak sonuçlanmıştır.

Adrenal kitleler unilateral veya bilateral olabilir. Ancak bilateral kitleye sahip hastalarda da adrenalektomi çoğunlukla unilateral yapılmaktadır. Yaptığımız çalışmada solda %44,6 , sağda %51,6 ve bilateral %3,8 kitle saptanmıştır. Saptanan %3,8 bilateral kitleye karşın hastalara bilateral adrenalektomi yapılmamıştır. Nicole M. ve arkadaşlarının (65) yaptığı çalışmada sağ taraftaki kitlelerin %42 sol taraflı kitlelerin %43 bilateral kitlelerin %15 olduğu , Alfonso ve ark. yaptığı (73) çalışmada sol taraflı kitlelerin %57 , sağ taraflı kitlelerin %43 olduğu saptanmıştır. Dr. Eroğlu ve ark. (114) yaptığı çalışmada ise sağ tarafta kitle oranı %47,7, sol tarafta %48,9 ve bilateral kitle oranı ise %3,4 saptanmıştır.

Adrenal insidentalomalar; fonksiyonel olmaları , yapılan görüntülemelerde atipik görünüm özellikleri , primer maligniteli hastalarda metastaz şüphesi , kitle boyutunun büyük olması veya bası semptomları nedeniyle opere edilmektedir. (31,114,121,122) Yaptığımız çalışmada primer malignitesi bilinen olgularda metastaz şüphesi ile opere edilen hastaların oranı %8,2 ; görüntülemelerde kitlenin boyut olarak büyük olması (klinik değerlendirmeye göre 4-6cm'den büyük kitle) , bası bulguları veya şüpheli görünüm olması nedeniyle opere edilen hastaların oranı %28,8 ve fonksiyonel kitle nedeniyle opere edilen hastaların oranı ise % 63,1 olarak sonuçlanmıştır. ( Feokromasitoma ön tanısı olan hastalar %26,1 , cushing sendromu ön tanısı olan hastalar %23,4 ve conn sendromu ön tanısı olan hastaların oranı %13,6 'dır.) Linwah ve arkadaşlarının yaptığı (121) çalışmada bizim verilerimize benzer şekilde fonksiyonel kitle nedeniyle opere edilen hastaların oranı

% 59 , boyut ve atipik görünüm nedeniyle opere edilen hastaların oranı % 35, metastaz şüphesiyle opere edilen hastaların oranı ise % 3 olarak saptanmıştır.

Adrenokortikal kitleler benign veya malign olabilmektedir. Yapılan çalışmalarda kitlelerin sıklıkla benign karakterde olduğu saptanmıştır. Adrenokortikal adenom , adrenal hiperplazi , miyelolipom , ganglionörom ,adrenal kist benign kitlelerden iken adrenokortikal karsinom , adrenal metastaz, feokromasitoma ise malign karakterli adrenal kitlelerdendir (31,65,122,123). Yaptığımız çalışmada ise adrenalektomi yapılan hastaların patolojik tanıları; ACA (%45) , Feokromasitoma (%24) , ACC (%11), metastaz (%8) , miyelolipom (%4) , epitalyal kist ve ganglionöroma oranı (%2,7) olarak sonuçlanmıştır. Linwah ve ark.(121) yaptığı çalışmada opere edilen adrenal kitlelerin patolojik tanıları ; ACA oranı % 51 , Feokromasitoma oranı % 22 , ACC oranı %3 ve metastaz oranı %3 saptanmıştır, bizim çalışmamızda ACC oranı daha yüksektir, bu doğru hasta seçimini düşündürmektedir. Nicole M. ve arkadaşlarının (65) yaptığı çalışmada opere edilen adrenal kitlelerin patolojik tanılarının oranı; adrenokortikal adenomlar %31, feokromasitomalar %22, diğer benign adrenal tümörler %16), adrenokortikal karsinomlar %13 ve diğer malign tümörler %18 olarak sonuçlanmıştır. Jung-Min Lee ve ark. (31) yaptığı çalışmada adrenalektomi olan hastalarda feokromasitoma oranı %11 , ACC oranı %10 metastaz oranı %7,miyelolipom oranı %8 , kist oranı %5 , ganglionöroma oranı ise %4 olarak sonuçlanmıştır.

Adrenal kitlelerin malign – benign ayrımında kullanılan önemli bir belirteç de boyuttur. Kitle boyutu arttıkça malign olma ihtimali artmaktadır. Yapılan çalışmalarda kitle boyutunun 4 cm ‘den büyük olduğu hastalarda malignite ihtimalinin artmış olduğu belirtilmekle beraber birçok çalışmada da bu boyutun 6 cm olduğu belirtilmiştir. 4-6 cm arasındaki kitlelerde ise net bir konsensus yoktur. 4-6 cm arası kitlelere şüphe durumuna göre operasyon önerilmektedir. (74,75,78,122,123) Benign kitlelerin değerlendirildiği çalışmalarda ise 4 cm altındaki kitlelerin ise büyük çoğunluğunun benign olduğu saptanmıştır. (23,25,94,96,97) Yaptığımız çalışmada ACA saptanan hastalarda kitle boyutunun median değeri 3 cm iken ACC saptanan hastalarda median tümör boyutunun 8 cm saptanmış olup literatürle uyumludur. Lochart ve ark. (74) ve Thopmson ve ark. (75) yaptığı çalışmalarda ACC’ların görüntülemelerdeki boyutu >5cm saptanmışken , Paton ve ark. (78) yaptıkları çalışmalarda ACC saptanan hastaların %85’inde tümör boyutunun >6cm olduğu tespit edilmiştir. ACA tanıli kitlelerin fonksiyon nedeniyle opere olanlarının

çapının çoğunlukla <4cm olması ortalama çapı düşürmektedir. Non fonksiyonel ACA hastalarının ayrıca değerlendirilmesi gereklidir. Alt grup analiz için bu grubun hasta sayısının yetersiz olması nedeniyle istatistiksel analiz yapılamamıştır.

Radyasyon atenüasyon katsayısının değerlendirilmesi, yani BT görüntülerindeki yoğunluk değerlendirmesi, kitlenin ayırıcı tanısında en önemli unsurdur. Yoğunluk Hounsfield birimleri (HU) olarak ifade edilir ve incelenen doku için X-ışının atenüasyonundaki doğrusal katsayısının su için ölçülen katsayı ile karşılaştırılması ile hesaplanır. Su için katsayı 0 HU, hava için (-) 1000 HU, yağ dokusu için yaklaşık (-) 100 HU ve yumuşak dokular için (+) 20 – (+) 70 HU'dur. Düşük yoğunluk(<10 HU), tümörün lipid fraksiyonundaki fazlalığı gösterir ve bu da lipid açısından zengin adenom için karakteristiktir. (83)

Adrenal insidentaloma saptanan hastaların kontrastsız BT'de <10 HU indeksi benign kitle için %71-89 duyarlılığa ve %98-100 özgüllüğe sahiptir. (115,124,125) Ancak adenomların bir kısmında HU indeksinin >10 olduğu da göz önünde bulundurulmalıdır (115). Yaptığımız çalışmada ACA tanılı BT çekilen hastaların (18 hasta ) %11'inde (2 hasta) HU değeri >10 olarak saptanmışken ; HU indeksinin < 10 olduğu hastaların tamamı benign kitle tanısı almış olup benignite açısından %100 oranında özgüllük ve PPV değeri saptanmıştır. Literatürde ise 2022 yılında Avrupa Endokrinoloji Dergisi'nde yayınlanan çalışmada HU indeksinin < 10 olduğu hastaların tamamında benign kitle saptanmış olup %100 duyarlılık ve PPV değeri saptanmıştır. (126)

HU indeksinin yüksek olması malignite açısından anlamlıdır. Eşik değer açısından 10 ila 20 HU değerleri kullanılmakla beraber 10 HU değerinin kullanılmasıyla malign kitle saptama duyarlılığı artarken özgüllüğü azalmaktadır. (23,25,122,123,127) Yaptığımız çalışmada literatür ile uyumlu olarak ; HU İndeksi >20 olan vakaların duyarlılık ve özgüllüğü sırasıyla % 89 , % 82 iken ; HU indeksi >10 olan olarak belirlendiğinde duyarlılık (%100) artarken, özgüllük (%77) azalmıştır. Çalışmamızda HU İndeksi >20 olan vakalarda (20 hasta ) malignite açısından duyarlılık ve özgüllük oranını düşüren vakaların BMAH tanısı alan hastalar (2 hasta) olduğu gözlenmiştir. (HU İndeksi >20 olan ve benign kitle saptanan hasta sayısı 4'tür. 2 hasta BMAH , 1 hasta ACA , 1 hasta ganglionöroma tanısı almıştır.) Yapılan çalışmalarda bilgisayarlı tomografi görüntülemelerinde malign kitlelerin HU indeksinin >10 olduğu ve heterojeniteye sahip oldukları saptanmıştır. (74,75,76,87) Stephen ve ark.(127) yaptığı çalışmada HU indeksi >20 referans alındığında

malignite açısından duyarlılığı %96, özgüllüğü %80 saptanırken HU indeksi >10 olan alındığında duyarlılık % 100 , özgüllük % 68 olarak sonuçlanmıştır.

Adrenal insidentalomaların malign – benign ayırımında kullanılan bir diğer önemli görüntüleme yöntemi ise MR'dır. MR incelemelerinde T1 ve T2 sekansta intensite ve out faz sekansta sinyal kaybının değerlendirilmesi kitlenin malignite açısından değerlendirilmesine büyük oranda yardımcı olmaktadır. T1 sekansta hipointens görünüm , T2 sekansta hiperintens görünüm , out faz sekansta sinyal kaybının olmaması malignite açısından önemli belirteçlerdir. (25,80,87,88,89) Yaptığımız çalışmada MR incelemelerinin malignite açısından duyarlılık ve özgüllüğü şu şekilde sonuçlanmıştır: T1 sekansta hipointesite varlığının duyarlılığı % 74 , özgüllüğü % 90 ; T2 sekansta hiperintensite varlığının duyarlılığı % 97 , özgüllüğü % 76 ; out faz sekansta sinyal kaybının olmamasının duyarlılığı % 98 , özgüllüğü % 82; T2 hiperintesite varlığı ve out faz sekansta sinyal kaybının olmamasının birlikte değerlendirildiğinde duyarlılığı % 97 , özgüllüğü % 85 ; T1 hipointesite , T2 hiperintesite ve out faz sekansta sinyal kaybının olmadığı 3 kriter beraber değerlendirildiğinde duyarlılığı % 74 , özgüllüğü % 94 olarak sonuçlanmıştır. T2 hiperintesite ve out faz sekansta sinyal kaybının olmadığı hastalarda malignite açısından anlamlı derecede yüksek duyarlılık ve özgüllük saptanmıştır.

Adrenal miyelolipom ve adrenal kistler daha nadir görülmektedir. Görülme oranları adrenal kitle nedeniyle opere edilen hastalarda sırasıyla % 3 ila 8 , % 1 ila 5 arasındadır (31,65,122,123). Kitle etkisi nedeniyle semptom göstermedikçe genellikle asemptomatiktirler . Tanıları BT ve MR'da tipik görünüm özellikleri ile konur (103 , 122,123). Çalışmamızda da adrenal kist tanısı alan (4 hasta) ve miyelolipom tanısı alan (7 hasta) hastaların tamamına görüntüleme yöntemleriyle tanısı konulmuştur. Bu hastaların opere edilme nedenleri ise kitle boyutlarının büyük olmasıdır.( >5,5 cm)

Adrenal kitle değerlendirilmesinde ilk tercih edilecek görüntüleme yöntemi tartışmalıdır. Son yıllarda, maliyet, çekim süresi ve ulaşılabilirlik düşünüldüğünde kontrastsız BT ilk tercih edilecek yöntem olarak önerilir. Çalışmamızda MR daha çok hastada tercih edilmiştir. Bunun nedeni hastaların bir kısmının eski hastalar olması ve ilk tanılarının genelde cerrahi bölümlerince istenilen tetkikler ile saptanmış olmasıdır. Çalışmamızda önemli bir çıkarım bilateral adrenal hiperplazisi olan hastaları MR görüntülemenin patolojik tanıyı BTden daha iyi predikte ettiğidir. BMAH tanılı iki hastamızda BT de HU>20 saptanmıştır.

Malign kitle ayırıcı tanısında kullanılan bir diğer görüntüleme yöntemi ise FDG PET/BT 'dir. Özellikle primer malignitesi olan hastaların adrenal metastaz açısından değerlendirilmesinde ve diğer görüntüleme yöntemlerinde atipik özellikleri olan kitlelerin malign kitle açısından ileri tetkik edilmesinde son dönemlerde kullanımı artmıştır. ( 31,109,110 ) Yaptığımız çalışmada 13 hastaya FDG PET/BT görüntülemesi yapılmış olup 6 hasta metastaz ( hastaların tamamının primer malignitesi mevcuttu ) , 7 hasta ise ACC tanısı almıştır. Adrenal metastazların median SUV max. değeri 9 (min:5-max:20) iken ACC tanısı alan hastaların median SUV max. değeri 13 (min:7-max:55) olarak saptanmıştır. Groussin ve ark 77 hastada yaptığı bir çalışmada, [ <sup>18</sup> F] FDG PET/BT görüntülemesi yapılan hastalarda adrenal kitle SUV max tutulumu için 3,4'lük bir cut-off değerinin duyarlılık %100 ve özgüllük %70 ile ACC tanısında etkili olduğu saptanmıştır. (109) Sundin ve ark. Yaptığı meta analizde [ <sup>18</sup> F] FDG PET/BT, ACC'yi yüksek metabolik aktivite gösteren metastazlar, lenfoma veya feokromositomadan ayırt edemediği ancak benign adrenal tümörleri malign adrenal tümörlerden ayırmadaki, [ <sup>18</sup> F]FDG PET/BT'nin duyarlılığının %97 ve özgüllüğünün %91 olduğu görülmüştür. (110) FDG PET/BT incelemelerinde yüksek SUV max.( > 5) değeri malign kitle açısından anlamlı bulunmuştur.(109,110) Çalışmamızda bulduğumuz veriler de literatürle uyumlu saptanmıştır.

## 6. SONUÇ:

Adrenal insidentalomalar her ne kadar çoğunlukla benign karakterde olsa da malignitenin mutlak bir şekilde dışlanması gereken kitlelerdir. Aynı zamanda hormon hipersekresyonu açısından da tetkik edilmesi gereken bu kitlelerin tanıları ; klinik , laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri ile konulabilmektedir.

Yaptığımız çalışmada adrenal kitle nedeniyle opere edilen hastaların opere edilme nedenleri ile post operatif tanıları arasındaki korelasyonu inceledik. Görüntüleme yöntemlerinin adrenal insidentalomalı hastalarda özellikle maligniteyi saptama açısından ne kadar duyarlılığa ve özgüllüğe sahip olduğunu değerlendirdik. Çalışmamızda adrenal metastaz , ACC ve Feokromasitoma tanılarını malign adrenal kitleler olarak gruplandırdık.

Kitle boyutunun adrenal insidentaloma saptanan hastalarda benign – malign kitle açısından ve opere edilme nedenleri açısından önemi büyüktür. Çalışmamızda ACA tanısı alan hastaların kitlelerinin median boyutu 3 cm (1-8cm) iken ACC tanısı alan hastaların kitlelerinin median boyutu 8 cm (3-25cm)'dir. Çalışmamızda da saptadığımız üzere 8cm boyutunda bir kitle ACA tanısı almışken 3 cm boyutlu bir kitle ise ACC tanısı alabilmektedir. Bu nedenle kitle boyutu ile ilgili dikkat edilmesi gereken en önemli noktalardan biri de bası bulgusu olmayan hastalarda operasyon kararı için sadece kitle boyutunun bir referans olarak alınmaması gerektiği , atipik görüntüleme bulguları ve kitle bası bulguları açısından da değerlendirilmesi gerektiğidir.

Çalışmamıza alınan 184 hastaya yapılan görüntüleme yöntemleri BT , MR ve FDG PET/BT'idi. Literatür taramaları ile görüntüleme yöntemlerinde malign kitle bulgularına göre duyarlılık , özgüllük , PPV ve NPV oranlarını hesapladığımız çalışmada ; MR incelemelerinde malignite saptama açısından T1 sekansta hipointesite varlığı , T2 sekansta hiperintesite varlığı , out faz sekansta sinyal kaybının olmadığı bulgular ayrı ayrı değerlendirilmiştir. T2 hiperintesite ve out faz sekansta sinyal kaybının saptanmadığı görüntüleme bulguları birlikte değerlendirildiğinde yüksek duyarlılık(%97) ve özgüllükle (%85) adrenal malignite saptama açısından anlamlı bulunmuştur.

BT ile yapılan görüntülemelerde ise HU indeksinin >10 olduğu vakalarda malignite açısından duyarlılık %100, özgüllük %77 saptanmıştır. HU İndeksi >20 olduğu vakalarda sse duyarlılık ve özgüllüğü sırasıyla % 89 , % 82 olarak saptanmıştır.

Cushing sendromuna bağlı bilateral adrenal hiperplazi (BMAH) tanısı ile opere edilen hastalardan (5 hasta) 2'si BT ile değerlendirilmiş olup 2 hastada da HU indeksinin >20 olduğu saptanmıştır. Ancak MR ile değerlendirilen diğer 3 hastanın out faz sekansta sinyal kaybı olup T1 ve T2 sekansta da izointensite saptanmıştır. Yaptığımız alışma sonucunda MR incelemelerinin BMAH tanısı ile daha uyumlu olduğu saptanmıştır.

FDG PET/BT ile görüntüleme yapılan hastaların tamamında adrenal bezde malignite düzeyinde FDG tutulumu saptanmış olup metastaz saptanan hastaların median SUV max. değeri SUV max. değeri 9 (min:5-max:20) iken ACC tanısı alan hastaların median SUV max. değeri 13 (min:7-max:55) olarak ölçülmüştür. FDG PET/BT ile değerlendirilen hastaların tamamı preoperatif değerlendirmede malignite şüphesi ile operasyona yönlendirilmiş olup bu hastaların patolojik tanıları ile korele bulunmuştur.

Malign adrenal kitleler göz ardı edilemeyecek adrenal insidentaloma sebepleridir. Bu kitlelerin saptanması ve benign kitlelerden ayrılmasında görüntüleme yöntemleri büyük bir önem arz etmektedir. Kitlenin boyutu ile beraber görüntüleme yöntemindeki bulguları malign adrenal kitle açısından operasyon endikasyonu ve post operatif tanı için klinisyene yüksek duyarlılık ve özgüllük oranları ile yol göstermektedir. değerlendirme ile de tanının desteklenmesi gerekliliği unutulmamalıdır.

Çalışmamız bu konuda yapılan bir çok çalışma gibi retrospektif olarak yapılmıştır. Çalışmanın prospektif olarak yapıldığı ilgili branşların da dahil olduğu geniş örnekleme sahip çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 7. ÖZET

**Giriş ve Amaç:** Adrenal bezler insidental kitle görülme oranı yüksek olan organlardır. Görüntüleme tekniklerindeki gelişmeler ile bu oran yıllar içinde artmıştır. Adrenal kitle saptanan hastalarda iki sorunun cevaplanması gerekir :Malign/benign mi? Fonksiyonel mi? Bu kitleler cerrahi gerektirmeyecek non fonksiyonel bir adenom olabileceği gibi, fonksiyonel bir endokrin tümör veya potansiyel olarak malign bir kitle de olabilir. Malign – benign kitle ayırımında ise görüntüleme yöntemleri önemli bir yer almaktadır. Çalışmamızda adrenal kitle nedeniyle opere edilmiş vakaları araştırdık. Vakaların klinik olarak opere edilme nedenleri , kitlenin radyolojik özellikleri ve boyutunun post-operatif patolojik tanısı ile korelasyonunu incelemeyi amaçladık.

**Yöntem:** Çalışmamızda 2015 ile 2023 yılları arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji kliniğinde adrenal kitle nedeniyle değerlendirilen ve multidisipliner konseyde operasyon kararı alınmış olan 184 hasta post operatif retrospektif olarak incelendi. İstatistiksel değerlendirme IBM SPSS 29.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) ile yapıldı. Normal dağılıma uygunluk Shapiro-Wilk ve Kolmogorov-Smirnov testleri ile incelendi. Gruplar arası karşılaştırmalarda Mann-Whitney U testi kullanıldı. Uyum analizinde intraclass korelasyon katsayısı (ICC) kullanıldı. Tanı yöntemlerinin geçerliği için sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değer ve negatif prediktif değer hesaplandı.

**Bulgular :** Çalışmamızda BT ,MR , FDG PET/BT görüntülemeleri yapılan hastaların görüntüleme yöntemlerinde malignite açısından kitle özellikleri değerlendirilmiş olup duyarlılık , özgüllük , PPV ve NPV oranları hesaplanmıştır. BT değerlendirmede HU indeksi >20 olan vakaların duyarlılık ve özgüllüğü sırasıyla 89 , 82 iken ; HU indeksi >10 olan vakalarda duyarlılık artarken , özgüllüğün azaldığı saptanmıştır. MR incelemelerinde malignite saptama açısından T1 sekansta hipointesite varlığı , T2 sekansta hiperintesite varlığı , out faz sekansta sinyal kaybının olmadığı bulgular ayrı ayrı değerlendirilmiştir. T2 hiperintesite ve out faz sekansta sinyal kaybının saptanmadığı görüntüleme bulguları birlikte değerlendirildiğinde yüksek duyarlılık(%97) ve özgüllükle (%85) adrenal malignite saptama açısından anlamlı bulunmuştur.FDG PET/BT incelemelerinde yüksek SUV max. (> 5) değeri malign kitle açısından anlamlı bulunmuştur. Radyolojik kitle boyutu patolojik

kitle boyutu ile korele bulunmuştur. Ek olarak çalışmamızda MR incelemelerinin BMAH tanılı hastalarda patolojik tanı ile daha uyumlu olduğu saptanmıştır.

**Sonuç:** Malign adrenal kitleler adrenal insidentalomanın nadir fakat mortal olabilecek nedenleridir. Bu kitlelerin saptanması ve benign kitlelerden ayrılmasında BT ve MR incelemeleri büyük bir önem arz etmektedir. Kitlenin boyutu ile beraber görüntüleme yöntemindeki iyi tanımlanan bulgular malign adrenal kitle açısından operasyon endikasyonu ve post operatif tanı için klinisyene yüksek duyarlılık ve özgüllük oranları ile yol göstermektedir.

**Anahtar kelimeler:** Adrenal İnsidentaloma , Adrenokortikal Adenom , Adrenokortikal Karsinom , Adrenalektomi

## 8. ABSTRACT

**Introduction and Objective:** Adrenal glands are organs with a high rate of incidental masses. This rate has increased over the years with the development of imaging techniques. In patients with adrenal masses, two questions need to be answered: Malignant/benign? Functional? These masses may be non-functional adenomas that do not require surgery, or they may be functional endocrine tumors or potentially malignant masses. Imaging methods play an important role in distinguishing malignant and benign masses. In our study, we investigated cases that were operated on for adrenal masses. We aimed to examine the correlation between the clinical reasons for the cases' operation, the radiological features of the mass and its size with the post-operative pathological diagnosis.

**Method:** In our study, 184 patients who were evaluated for adrenal masses in the Endocrinology Clinic of Kocaeli University Faculty of Medicine between 2015 and 2023 and who had a decision for surgery in the multidisciplinary council were retrospectively examined post-operatively. Statistical evaluation was performed with IBM SPSS 29.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Compliance with normal distribution was examined with Shapiro-Wilk and Kolmogorov-Smirnov tests. Mann-Whitney U test was used for comparisons between groups. Intraclass correlation coefficient (ICC) was used in the analysis of concordance. Sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value were calculated for the validity of diagnostic methods.

**Findings:** In our study, mass characteristics were evaluated in terms of malignancy in imaging methods of patients who underwent CT, MR, FDG PET/CT imaging and sensitivity, specificity, PPV and NPV rates were calculated. In CT evaluation, sensitivity and specificity of cases with HU index  $>20$  were 89, 82, respectively; while sensitivity increased and specificity decreased in cases with HU index  $>10$ . In terms of detecting malignancy in MR examinations, the presence of hypointensity in T1 sequence, hyperintensity in T2 sequence, and no signal loss in out phase sequence were evaluated separately. When imaging findings in which T2 hyperintensity and no signal loss in out phase sequence were evaluated together, it was found to be significant in terms of detecting adrenal malignancy with high sensitivity (97%) and specificity (85%). High SUV max. ( $> 5$ ) value in FDG PET/CT examinations was found to be significant in terms of

malignant mass. The size of the radiological mass was found to be correlated with the size of the pathological mass. In addition, it was found in our study that MR examinations were more compatible with pathological diagnosis in patients diagnosed with BMAH.

**Conclusion:** Malignant adrenal masses are rare but potentially mortal causes of adrenal incidentaloma. CT and MR examinations are of great importance in detecting these masses and distinguishing them from benign masses. Well-defined findings on imaging along with the size of the mass guide the clinician with high sensitivity and specificity rates for the indication for surgery and postoperative diagnosis of malignant adrenal mass.

**Keywords:** Adrenal Incidentaloma, Adrenocortical Adenoma, Adrenocortical Carcinoma, Adrenalectomy

## 9. KAYNAKÇA

- 1.Herrera MF, Grant CS, van Heerden JA, et al. Incidentally discovered adrenal tumors: an institutional perspective. *Surgery* 1991; 110:1014.
- 2.Bovio S, Cataldi A, Reimondo G, et al. Prevalence of adrenal incidentaloma in a contemporary computerized tomography series. *J Endocrinol Invest* 2006; 29:298.
- 3.Terzolo M, Stigliano A, Chiodini I, et al. AME position statement on adrenal incidentaloma. *Eur J Endocrinol* 2011; 164:851.
- 4.Young WF Jr. Clinical practice. The incidentally discovered adrenal mass. *N Engl J Med* 2007; 356:601.
- 5.Grumbach MM, Biller BM, Braunstein GD, et al. Management of the clinically inapparent adrenal mass ("incidentaloma"). *Ann Intern Med* 2003; 138:424.
- 6.Glazer HS, Weyman PJ, Sagel SS, Levitt RG, McClennan BL, et al. Non functioning adrenal masses: Incidental discovery on computed tomography. *AJR Am J Roentgenol* 1982, 139, p:81- 85.
- 7.Laton JP, Pudar HM. The Incidentally Discovered Adrenal Mass. In: Bertagna X, Fischer J, Groop L, Schoemaker J, Serio M, Wass J. Berkshire.(eds). *Endocrinology and Metabolism*. Mc Graw Hill; 2001, p:323-327.
- 8.Cawood TJ, Hunt PJ, O'Shea D, 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; 161:513.
- 9.Nieman LK. Approach to the patient with an adrenal incidentaloma. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:4106.
- 10.Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, A survey on adrenal incidentaloma in Italy. Study group on adrenal tumors of the Italian society of Endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab*, 85: 637- 644, 2000.
- 11.Yeoh, P. (2019). Anatomy and Physiology of the Adrenal Gland. In: Llahana, S., Follin, C., Yedinak, C., Grossman, A. (eds) *Advanced Practice in Endocrinology Nursing*. Springer, ChamBaxter J D, Tyrrell J B, The adrenal Cortex. In: Felix P,
- 12.Baxter JD, Broadus AE, Frohman LA : *Endocrinology and Metabolism*. p.385, McGraw Hill Book Co., New York, 1981.
- 13.Bland ML, Desclozeaux M, Ingraham HA. Tissue growth and remodeling of the embryonic and adult adrenal gland. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 995:59.
- 14.Randall DC. Discovering the role of the adrenal gland in the control of body function. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2004 Nov;287(5):R1007-8
- 15.Ilias I, Sahdev A, Reznick R, Grossman A, Pacak K. The optimum imaging of adrenal tumours: a comparison of different methods. *Endocr Relat Cancer*, 2007; 14: 587–99
- 16.Cawood TJ, Hunt PJ, O'Shea D, 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; 161:513.
- 17.Nieman LK. Approach to the patient with an adrenal incidentaloma. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:4106.
- 18.Wilson MP, Randhawa S, Bao B, et al. Impact of Size Thresholds on the Diagnosis of Incidental Adrenal Lesions: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Coll Radiol* 2024; 21:107.

19. Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, 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; 85:637.
20. Iñiguez-Ariza NM, Kohlenberg JD, Delivanis DA, et al. Clinical, Biochemical, and Radiological Characteristics of a Single-Center Retrospective Cohort of 705 Large Adrenal Tumors. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes* 2018; 2:30.
21. Keene, M. F. L., & Hemler, E. E. (1927). Observations on the development of the human suprarenal gland. *Journal of Anatomy*, 61, 302–324.
22. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Adrenal ve Gonadal Hastalıklar Kılavuzu-2022, ISBN: 978-605-66410-9-1
23. Young WF Jr. Clinical practice. The incidentally discovered adrenal mass. *N Engl J Med* 2007; 356:601.
24. Platzek I, Sieron D, Plodeck V, et al. Chemical shift imaging for evaluation of adrenal masses: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol* 2019; 29:806.
25. Delivanis DA, Bancos I, Atwell TD, et al. Diagnostic performance of unenhanced computed tomography and 18 F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in indeterminate adrenal tumours. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2018; 88:30.
26. 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.
27. Cawood TJ, Hunt PJ, O'Shea D, 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; 161:513.
28. Reznik Y, Lefebvre H, Rohmer V, et al. Aberrant adrenal sensitivity to multiple ligands in unilateral incidentaloma with subclinical autonomous cortisol hypersecretion: a prospective clinical study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 61:311.
29. Debono M, Bradburn M, Bull M, et al. Cortisol as a marker for increased mortality in patients with incidental adrenocortical adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99:4462.
30. Nieman LK. Cushing's syndrome: Update on signs, symptoms and biochemical screening. *Eur J Endocrinol* 2015; 173:M33
31. Lee, Jung-Min, et al. "Clinical guidelines for the management of adrenal incidentaloma." *Endocrinology and Metabolism* 32.2 (2017): 200.
32. 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.
33. Barrett C, van Uum SH, Lenders JW. Risk of catecholaminergic crisis following glucocorticoid administration in patients with an adrenal mass: a literature review. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015; 83:622.
34. Carafone LE, Zhang CD, Li D, et al. Diagnostic Accuracy of Dehydroepiandrosterone Sulfate and Corticotropin in Autonomous Cortisol Secretion. *Biomedicines* 2021; 9.
35. Adrenal ve Gonadal Hastalıklar Kılavuzu 2022;13
36. Stewart P.M, John D.C, Newell P. Adrenal Cortex in Williams Textbook of Endocrinology. 13th ed. Ed by Melmed S, Polonsky K.S, Larsen P.R, Kronenberg H.M. Elsevier Saunders Philadelphia, 2016 pp:511-524.
37. Elamin M.B, Murad M.H, Mullan R ve ark. Accuracy of Diagnostic Test for Cushing's Syndrome: A Systematic Review and Metaanalyses, *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2008;93:1553-1562

38. Feelders, R.A.; Pulgar, S.J.; Kempel, A.; Pereira, A.M. The burden of Cushing's disease: Clinical and health-related quality of life aspects. *Eur. J. Endocrinol.* 2012, 167, 311–326.
39. Kageyama K, Oki Y, Sakihara S ve ark. Evaluation of the diagnostic criteria for Cushing's disease in Japan. *Endocrine Journal* 2013;60(2):127-135
40. Vivek Bansal, Nadine El Asmar, Warren R. Selman, , and Baha M. Arafah, Pitfalls in the diagnosis and management of Cushing's syndrome *Neurosurg Focus* 2015 Volume 38, February DOI: 10.3171/2014.11.FOCUS14704.
41. Ng L, Libertino JM Adrenocortical carcinoma: diagnosis, evaluation and treatment. *J Urol.* 2003;169(1):5.
42. Cawood TJ, Hunt PJ, O'Shea D, 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; 161:513.
43. Kopetschke R, Slisko M, Kilisli A, et al. Frequent incidental discovery of pheochromocytoma: data from a German cohort of 201 pheochromocytoma. *Eur J Endocrinol* 2009; 161:355.
44. Canu L, Van Hemert JAW, Kerstens MN, et al. CT Characteristics of Pheochromocytoma: Relevance for the Evaluation of Adrenal Incidentaloma. *J Clin Endocrinol Metab* 2019; 104:312.
45. Kudva YC, Sawka AM, Young WF Jr. Clinical review 164: The laboratory diagnosis of adrenal pheochromocytoma: the Mayo Clinic experience. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:4533.
46. Kline GA, Boyd J, Sadrzadeh HSM, Leung AA. Inpatient Measurements of Urine Metanephrines are Indistinguishable from Pheochromocytoma: Retrospective Cohort Study. *Am J Med* 2021; 134:1039.
47. Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99:1915-42
48. E. Sbardella, A.B. Grossman. Pheochromocytoma: An approach to diagnosis. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2020, 101346
49. Farrugia FA, Martikos G, Tzanetis P, et al. Pheochromocytoma, diagnosis and treatment: Review of the literature. *Endocrine Regulations* 2017
50. Grumbach MM, Biller BM, Braunstein GD, et al. Management of the clinically inapparent adrenal mass ("incidentaloma"). *Ann Intern Med* 2003; 138:424.
51. William F Young, Jr, MD, Diagnosis of primary aldosteronism; UpToDate Feb ; 2022
52. Rossi GP, Bernini G, Caliumi C, et al. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:2293.
53. Umakoshi H, Sakamoto R, Matsuda Y, et al. Role of Aldosterone and Potassium Levels in Sparing Confirmatory Tests in Primary Aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105.
54. Ahmed AH, Cowley D, Wolley M, et al. Seated saline suppression testing for the diagnosis of primary aldosteronism: a preliminary study. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99:2745.
55. Lim PO, Young WF, MacDonald TM. A review of the medical treatment of primary aldosteronism. *J Hypertens* 2001; 19:353.
56. Terzolo M, Stigliano A, Chiodini I, et al. AME position statement on adrenal incidentaloma. *Eur J Endocrinol* 2011; 164:851.
57. Ng L, Libertino JM. Adrenokortikal karsinom: tanı, değerlendirme ve tedavi. *J Urol* 2003; 169:5.

58. Sirianni R, Zolea F, Chimento A, et al. Targeting estrogen receptor- $\alpha$  reduces adrenocortical cancer (ACC) cell growth in vitro and in vivo: potential therapeutic role of selective estrogen receptor modulators (SERMs) for ACC treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97:E2238.
59. Sidhu S, Sywak M, Robinson B, Delbridge L. Adrenocortical cancer: recent clinical and molecular advances. *Curr Opin Oncol* 2004; 16:13.
60. Icard P, Goudet P, Charpenay C, et al. Adrenocortical carcinomas: surgical trends and results of a 253-patient series from the French Association of Endocrine Surgeons study group. *World J Surg* 2001; 25:891.
61. Abiven G, Coste J, Groussin L, et al. Clinical and biological features in the prognosis of adrenocortical cancer: poor outcome of cortisol-secreting tumors in a series of 202 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:2650.
62. Kiseljick-Vassiliades K, Bancos I, Hamrahian A, et al. American Association of Clinical Endocrinology Disease State Clinical Review on the Evaluation and Management of Adrenocortical Carcinoma in an Adult: a Practical Approach. *Endocr Pract.* 2020 Nov;26(11):1366-1383.
63. Wagnerova H, Lazurova I, Felsoci M. Adrenal metastazlar. *Bratislavske Lekarske Listy.* 2013;114(4):237-240. DOI: 10.4149/bll\_2013\_049. PMID: 23514559.
64. Carrafello G, Lagana D, Recaldini C et al. Imaging –guided percutaneous radiofrequency ablation of adrenal metastases: Preliminary results at a single institution with a single device. *Cardiovascular Intervent Radiol* 2008; 31 (4): 762–767
65. Clinical, Biochemical, and Radiological Characteristics of a Single-Center Retrospective Cohort of 705 Large Adrenal Tumors Iñiguez-Ariza, Nicole M. et al.
66. Angeli, G. Osella, A. Ali, M. Terzolo, on behalf of the National Italian Study Group on Adrenal Tumors; Adrenal Incidentaloma: An Overview of Clinical and Epidemiological Data from the National Italian Study Group. *Hormone Research* 31 December 1997; 47 (4-6): 279–283
67. Wooten MD, King DK. Adrenal cortical carcinoma: epidemiology and treatment with mitotane and a review of the literature. *Cancer* 1993; 72:3145–3155
68. Ng L, Libertino JM. Adrenocortical carcinoma: diagnosis, evaluation and treatment. *J Urol* 2003; 169:5–11
69. Latronico AC, Chrousos GP. Extensive personal experience: adrenocortical tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:1317–1324
70. Fassnacht M, Allolio B. Clinical management of adrenocortical carcinoma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009;23:273–289), Luton ve ark. Fransa’da (Luton JP, Cerdas S, Billaud L, et al. . Clinical features of adrenocortical carcinoma, prognostic factors, and the effect of mitotane therapy. *N Engl J Med.* 1990;322:1195–1201
71. Luton JP, Cerdas S, Billaud L, et al. . Clinical features of adrenocortical carcinoma, prognostic factors, and the effect of mitotane therapy. *N Engl J Med.* 1990;322:1195–1201
72. Allolio B, Fassnacht M. Clinical review: adrenocortical carcinoma—clinical update. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:2027–2037
73. Alfonso Reginelli, Graziella Di Grezia, Andrea Izzo, Alfredo D’andrea, Gianluca Gatta, Salvatore Cappabianca, Ettore Squillaci, Roberto Grassi, Imaging of adrenal incidentaloma: Our experience, *International Journal of Surgery*, Volume 12, Supplement 1, 2014, Pages S126-S131
74. Lockhart ME, Smith JK & Kenney PJ 2002 Imaging of adrenal masses. *European Journal of Radiology* 41 95–112

- 75.Thompson GB & Young WF Jr 2003 Adrenal incidentaloma. *Current Opinion in Oncology* 15 84–90
- 76.Fishman EK, Deutch BM, Hartman DS, Goldman SM, Zerhouni EA, Siegelman SS. Primary adrenocortical carcinoma: CT evaluation with clinical correlation. *AJR* 1987; 148:531–535
- 77.Decmann Á, Perge P, Tóth M, Igaz P. Adrenal myelolipoma: a comprehensive review. *Endocrine*. 2018 Jan;59(1):7-15
- 78.Paton BL, Novitsky YW, Zerey M, et al. . Outcomes of adrenal cortical carcinoma in the United States. *Surgery* 2006;140:914–920; discussion 919–920.
- 79.Sturgeon C, Shen WT, Clark OH, Duh QY, Kebebew E. Risk assessment in 457 adrenal cortical carcinomas: how much does tumor size predict the likelihood of malignancy *J Am Coll Surg*. 2006;202:423–430.
- 80.Bharwani N, Rockall AG, Sahdev A, et al. . Adrenocortical carcinoma: the range of appearances on CT and MRI. *AJR Am J Roentgenol*. 2011;196:W706–W714
- 81.Angeli , G. Osella , A. Ali , M. Terzolo , Adrenal Tümörler Ulusal İtalyan Çalışma Grubu adına; Adrenal İnsidentaloma: Ulusal İtalyan Çalışma Grubu'ndan Klinik ve Epidemiyolojik Verilere Genel Bakış. *Hormon Araştırması* 31 Aralık 1997; 47 (4-6): 279–283
- 82.Kasperlik-Zaluska, AA, Otto, M., Cichocki, A. *ve diğerleri*. Adrenal insidentalomalı 1.161 hasta: cerrahi endikasyonlar. *Langenbecks Arch Surg* 393 , 121–126
- 83.Weir J, Abrahams P. *Atlas Obrazowy Anatomii Człowieka*. Polish edition. Urban & Partner; Wrocław: 2005. Wstęp – Tomografia Komputerowa; pp. IX–XI.
- 84.Steka X, Martens F, Renzulli MM, Hauswirth F, Vrugt B, Renzulli P. Adrenal myelolipoma: Defining the role of surgery. A case report. *Int J Surg Case Rep*. 2022 Sep;98:10752
- 85.Bracci B, De Santis D, Del Gaudio A, Faugno MC, Romano A, Tarallo M, Zerunian M, Guido G, Polici M, Polidori T, Pucciarelli F, Matarazzo I, Laghi A, Caruso D. Adrenal Lesions: A Review of Imaging. *Diagnostics (Basel)*. 2022 Sep 08;12
- 86.Han M, Burnett AL, Fishman EK, Marshall FF. The natural history and treatment of adrenal myelolipoma. *J Urol*. 1997 Apr;157(4):1213-6.
- 87.Dunnick NR & Korobkin M 2002 Imaging of adrenal incidentalomas: current status. *American Journal of Roentgenology* 179 559–568
- 88.Smith SM, Patel SK, Turner DA, Matalon TA. Magnetic resonance imaging of adrenal cortical carcinoma. *Urol Radiol* 1989; 11:1–6
- 89.Schlund JF, Kenney PJ, Brown ED, Ascher SM, Brown JJ, Semelka RC. Adrenocortical carcinoma: MR imaging appearance with current techniques. *J Magn Reson Imaging* 1995; 5:171–174
- 90.Krebs TL, Wagner BJ. MR imaging of the adrenal gland: radiologic-pathologic correlation. *RadioGraphics* 1998; 18:1425–1440
- 91.Mannelli M., Castellano M., Schiavi F., et. al.: Clinically guided genetic screening in a large cohort of Italian patients with pheochromocytomas and/or functional or nonfunctional paragangliomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: pp. 1541-1547
- 92.Ilias I, Sahdev A, Reznick RH, Grossman AB, Pacak K. The optimal imaging of adrenal tumours: a comparison of different methods. *Endocr Relat Cancer* 2007; 14:587–599
- 93.Borhani AA, Hosseinzadeh K. Quantitative versus qualitative methods in evaluation of T2 signal intensity to improve accuracy in diagnosis of pheochromocytoma. *AJR* 2015; 205:302–310

- 94.Schieda N, Alrashed A, Flood TA, Samji K, Shabana W, McInnes MD. Comparison of quantitative MRI and CT washout analysis for differentiation of adrenal pheochromocytoma from adrenal adenoma. *AJR* 2016; 206:1141–1148
- 95.Varghese JC, Hahn PF, Papanicolaou N, Mayo-Smith WW, Gaa JA, Lee MJ. MR differentiation of pheochromocytoma from other adrenal lesions based on qualitative analysis of T2 relaxation times. *Clin Radiol* 1997; 52:603–606
- 96.Patel J, Davenport MS, Cohan RH, Caoili EM. Can established CT attenuation and washout criteria for adrenal adenoma accurately exclude pheochromocytoma? *AJR* 2013; 201:122–127
- 97.Park BK, Kim B, Ko K, Jeong SY, Kwon GY. Adrenal masses falsely diagnosed as adenomas on unenhanced and delayed contrast-enhanced computed tomography: pathological correlation. *Eur Radiol* 2006; 16:642–647
- 98.Song JH, Chaudhry FS, Mayo-Smith WW. The incidental adrenal mass on CT: prevalence of adrenal disease in 1,049 consecutive adrenal masses in patients with no known malignancy. *AJR* 2008; 190:1163–1168
- 99.Schieda N, Krishna SM, McInnes MDF, et al. Utility of MRI to differentiate clear cell renal cell carcinoma (RCC) adrenal metastases from adrenal adenomas. *AJR* 2017
- 100.Boland GW, Lee MJ, Gazelle GS, Halpern EF, McNicholas MM, Mueller PR. Characterization of adrenal masses using unenhanced CT: an analysis of the CT literature. *AJR* 1998; 171:201–204
- 101.NIH state-of-the-science statement on management of the clinically inapparent adrenal mass (“incidentaloma”). NIH Consensus State Sci Statements 2002; 19: pp. 1-25.
- 102.Zorgdrager M, Pol R, van Hemel B, van Ginkel R. Giant adrenal myelolipoma: when trauma and oncology collide. *BMJ Case Rep* 2014; 2014:bcr2014204023
- 103.Cyran KM, Kenney PJ, Memel DS, et al. Adrenal myelolipoma. *Am J Roentgenol.* 1996;166(2):395–400
- 104.Rozenblit A, Morehouse HT, Amis ES Jr. Cystic adrenal lesions: CT features. *Radiology* 1996; 201:541–548
- 105.Trojan J, Schwarz W, Sarrazin C, et al. Role of ultrasonography in the detection of small adrenal masses. *Ultraschall Med.* 2002;23(2):96–100
- 106.Hsu-Chong Y. Sonography of the Adrenal Glands: Normal Glands and Small Masses. *Am J Roentgenol.* 1980;135:1167–77
- 107.Mansmann G, Lau J, Balk E, et al. The Clinically Inapparent Adrenal Mass: Update In Diagnosis and Management. *Endocrine Rev.* 2004;25:309–40
- 108.Nawar R, Aron D. Adrenal incidentalomas – a continuing management dilemma. *Endocr Relat Cancer.* 2005;12:585–98
- 109.Groussin L, Bonardel G, Silvéra S, et al. . 18F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography for the diagnosis of adrenocortical tumors: a prospective study in 77 operated patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:1713–1722
- 110.Sundin A. Imaging of adrenal masses with emphasis on adrenocortical tumors. *Theranostics.* 2012;2:516–522
- 111.Lenders JW, Eisenhofer G, Mannelli M, Pacak K. Pheochromocytoma. *Lancet* 2005;366:665-675.
- 112.Rossi GP . Primary aldosteronism: a needle in a haystack or a yellow cab on fifth avenue *Curr Hypertens Rep* 2004; 6: 1–4.
- 113.Terzolo M , Bovio S , Reimondo G , Pia A , Osella G , Borretta G , Angeli A 2005 Subclinical Cushing's syndrome in adrenal incidentalomas. *Endocrinol Metab Clin North Am* 34:423–439

114. Eroğlu Ü, Koparal MY, Üre İ, Çetin S, Bulut EC, Acar C, Sözen TS. The Clinical, Oncological, Functional and Surgical Outcomes of Patients Who Underwent Adrenalectomy
115. Sturgeon C, Shen WT, Clark OH, Duh QY, Kebebew E. Risk assessment in 457 adrenal cortical carcinomas: how much does tumor size predict the likelihood of malignancy J Am Coll Surg. 2006;202:423–430
116. Ayala-Ramirez M., Jasim S., Feng L., et. al.: Adrenocortical carcinoma: clinical outcomes and prognosis of 330 patients at a tertiary care center. Eur J Endocrinol 2013; 169: pp. 891-899.
117. Beuschlein F., Weigel J., Saeger W., et. al.: Major prognostic role of Ki67 in localized adrenocortical carcinoma after complete resection. J Clin Endocrinol Metab 2015; 100: pp. 841-849
118. Crucitti F., Bellantone R., Ferrante A., et. al.: The Italian Registry for Adrenal Cortical Carcinoma: analysis of a multiinstitutional series of 129 patients. The ACC Italian Registry Study Group. Surgery 1996; 119: pp. 161-170.
119. ñiguez-Ariza NM, Kohlenberg JD, Delivanis DA, Hartman RP, Dean DS, Thomas MA, Shah MZ, Herndon J, McKenzie TJ, Arlt W, Young WF Jr, Bancos I. Clinical, Biochemical, and Radiological Characteristics of a Single-Center Retrospective Cohort of 705 Large Adrenal Tumors. Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes. 2017 Dec 21;2
120. Peker SY, Urkan M. Evaluation Of Adrenalectomised Patients In Our Department Of Surgery. Med J SDU 2019; 26(3): 228-233.
121. Yip L, Tublin ME, Falcone JA, Nordman CR, Stang MT, Ogilvie JB, Carty SE, Yim JH. The adrenal mass: correlation of histopathology with imaging. Ann Surg Oncol. 2010 Mar;17(3):846-52. doi: 10.1245/s10434-009-0829-2. Epub 2009 Dec 4. PMID: 19960266.
122. Bednarczuk T, Bolanowski M, Sworzak K, et al. Adrenal incidentaloma in adults – management recommendations by the Polish Society of Endocrinology. Endokrynol Pol 2016; 67: 234-58
123. Aporowicz M, Domosławski P, Kaliszewski K, Sutkowski K, Kubicka E, Bolanowski M. The level of accordance between preoperative and postoperative diagnosis in patients undergoing adrenalectomy - a study of 230 consecutive cases. Arch Med Sci. 2020 Jan 19;20(2):485-493. doi: 10.5114/aoms.2020.92343. PMID: 38757020; PMCID: PMC11094816.
124. Pena CS, Boland GWL, Hahn PF, Lee MJ, Mueller PR. Characterization of indeterminate (lipid-poor) adrenal masses: use of washout characteristics at contrast-enhanced CT. Radiology. 2000;217:798–902
125. Boland GWL, Lee MJ, Gazelle GS, McNicholas MMJ, Mueller PR. Characterization of adrenal masses using unenhanced CT: an analysis of the CT literature. Am J Roentgenol. 1998;17:201–4
126. Wiebke Schloetelburg, Ines Ebert, Bernhard Petritsch, Andreas Max Weng, Ulrich Dischinger, Stefan Kircher, Andreas Konrad Buck, Thorsten Alexander Bley, Timo Deutschbein, Martin Fassnacht, Adrenal wash-out CT: moderate diagnostic value in distinguishing benign from malignant adrenal masses, *European Journal of Endocrinology*, Volume 186, Issue 2, Feb 2022, Pages 183–193
127. Stephan Petersenn, Paul-Ajoy Richter, Thomas Broemel, Christian O Ritter, Timo Deutschbein, Frank-Ulrich Beil, Bruno Allolio, Martin Fassnacht, for the German ACC Study Group, Computed tomography criteria for discrimination of adrenal adenomas and adrenocortical carcinomas: analysis of the German ACC registry, *European Journal of Endocrinology*, Volume 172, Issue 4, Apr 2015, Pages 415–422

