

Trenutačni pristup zbrinjavanju bolesnika s incidentalomom nadbubrežne žlijezde u Hrvatskoj: rezultati internet ankete

Kaštelan, Marko

Master's thesis / Diplomski rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:941696>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-23**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Marko Kaštelan

**Trenutačni pristup zbrinjavanju bolesnika s incidentalomom nadbubrežne
žlijezde u Hrvatskoj: rezultati internet ankete**

Diplomski rad



Zagreb, 2021.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za internu medicinu Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu; Zavodu za endokrinologiju KBC-a Zagreb, pod vodstvom prof.dr.sc. Tine Dušek i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2020./2021.

POPIS KRATICA KORIŠTENIH U RADU

ACTH	Adrenokortikotropni hormon
AI	Incidentalom nadbubrežne žlijezde (eng. A drenal I ncidentaloma)
ESE	Europsko društvo za endokrinologiju (eng. E uropean S ociety of E ndocrinology)
HPA	Hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda (eng. H ypothalamus- P ituitary- A drenal)
PRA	Plazmatska aktivnost renina
UFC	Slobodni kortizol u mokraći (eng. U rinary F ree C ortisol)

SADRŽAJ RADA

SAŽETAK

SUMMARY

1. UVOD	1
2. ISPITANICI I METODE	2
2.1 Uzorak	2
2.2 Anketa	2
2.3 Statistička analiza	2
3. REZULTATI	3
3.1 Evaluacija osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda	3
3.2 Određivanje plazmatske aktivnosti renina/aldosterona i metanefrina	4
3.3 Naknadna radiološka dijagnostika	5
4. RASPRAVA	7
5. ZAKLJUČAK	9
6. ZAHVALE	9
7. POPIS LITERATURE	10
8. ŽIVOTOPIS	11

SAŽETAK

Marko Kaštelan

Trenutačni pristup zbrinjavanju bolesnika s incidentalomom nadbubrežne žlijezde u Hrvatskoj:
rezultati internet ankete

Glavni je cilj ovog istraživanja bio odrediti trenutačni pristup zbrinjavanju bolesnika s incidentalomom nadbubrežne žlijezde (AI) u Hrvatskoj. Osamdeset i sedam hrvatski endokrinologa je dobilo poziv za sudjelovanje u istraživanju putem ispunjavanja ankete u kojoj se ispitala uporaba hormonskih testova i radiološke dijagnostike u zbrinjavanju bolesnika s AI. Od 87 endokrinologa, 58 ih se odazvalo pozivu te ispunilo anketu u potpunosti (stopa odaziva 66,7%). Ispitanici su se u procjeni osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda u bolesnika s AI najviše oslanjali na određivanje vrijednosti kortizola nakon supresijskog testa s 1mg deksametazona. Sedamnaest (29,3%) ispitanika je mjerilo plazmatsku aktivnost renina/plazmatske vrijednosti aldosterona u više od 90% bolesnika s AI, a 24 (41,4%) ispitanika je određivalo vrijednosti metanefrina u urinu/plazmi u više od 90% slučajeva bolesnika s AI. Većina endokrinologa (73,3%) je preporučila naknadnu radiološku dijagnostiku u bolesnika s AI iako su inicijalni radiološki nalazi ukazivali na kortikalni adenom. Zaključno, rezultati našeg istraživanja su pokazali kako se trenutno zbrinjavanje bolesnika s AI u Hrvatskoj djelomično razlikuje od najnovijih preporuka Europskog društva za endokrinologiju.

Ključne riječi: incidentalom nadbubrežne žlijezde, supresijski test deksametazonom, metanefrini, plazmatska aktivnost renina, aldosteron

SUMMARY

Marko Kaštelan

Current practice of Croatian endocrinologists in the management of adrenal incidentaloma: results of online survey

The main purpose of this study was to determine current practice in the management of adrenal incidentaloma (AI) amongst Croatian endocrinologists. Eighty-seven endocrinologists were invited to answer an online survey. Participants were asked about hormone tests and imaging used in the management of patients with AI. Out of 87 participants, 58 completed the survey (response rate 66.7%). Study participants mostly relied on the measurement of cortisol in 1-mg dexamethasone suppression test when evaluating the hypothalamus-pituitary-adrenal axis in patients with AI. Seventeen (29.3%) and 24 (41.4%) participants measured plasma renin activity/plasma aldosterone and plasma/urine metanephrines, respectively, in more than 90% of their AI patients. Most endocrinologists (73.3%) recommended follow-up adrenal imaging in their patients with AI even though the radiology phenotype was consistent with cortical adenoma. In conclusion, study results showed the current practice in the management of AI in Croatia to differ partly from the latest European Society of Endocrinology guidelines.

Key words: adrenal incidentaloma, dexamethasone suppression test, metanephrines, plasma renin activity, aldosterone

1. Uvod

Incidentalom nadbubrežne žlijezde (AI) je pojam kojim se opisuju slučajno nađeni nadbubrežni tumori otkriveni prilikom izvođenja slikovnih dijagnostičkih pretraga u bolesnika koji nemaju specifične simptome poremećaja funkcije nadbubrežne žlijezde (1). Incidencija AI je zadnjih godina u znatnom porastu što se prije svega može pripisati sve češćoj uporabi slikovnih metoda u kliničkoj dijagnostici (2) te stoga AI predstavlja značajan problem u kliničkoj praksi. Donedavno su različite smjernice i profesionalne preporuke za zbrinjavanje bolesnika s AI preporučale hormonsko i radiološko praćenje bolesnika u trajanju od dvije do pet godina što je doprinijelo rađenju brojnih nepotrebnih pretraga. Takva je situacija potaknula Europsko društvo za endokrinologiju (European Society of Endocrinology – ESE) da napravi detaljnu evaluaciju trenutne kliničke prakse što je rezultiralo objavljivanjem novih smjernica 2016. godine. Nove smjernice su prvenstveno bile usmjerene ka poboljšanju zbrinjavanja bolesnika s AI (3). Glavni cilj ovog istraživanja je bio utvrditi do koje se mjere hrvatski endokrinolozi pridržavaju novoobjavljenih smjernica u svrhu evaluacije i unaprjeđenja kliničkog pristupa u zbrinjavanju bolesnika s AI u Hrvatskoj.

2. Ispitanici i metode

2.1 Uzorak

Sastavljena je internet anketa koja je zatim poslana putem elektronske pošte na adrese 87 specijalista i specijalizanata endokrinologije koji su svi bili članovi Hrvatskog društva za endokrinologiju i dijabetologiju. Anketa je poslana 28.06.2017. godine, a završni rok za ispunjavanje ankete je bio 28.07.2017. Poslana su i dva dodatna email-a, koji su služili kao podsjetnik, šest i trinaest dana nakon inicijalnog poziva. Od 87 specijalista i specijalizanata endokrinologije, 58 ih je ispunilo anketu (stopa odaziva 66,7%), od čega su žene sačinjavale 82,8%. Trideset pet ispitanika je radilo u Općim bolnicama, dok ih je 23 radilo u sklopu Sveučilišnih bolnica. U zadnje tri godine, dvadeset troje ispitanika je imalo manje od 20 bolesnika s AI, 24 je imalo između 20 i 60 bolesnika s AI, 6 ispitanika je imalo između 60 i 100 bolesnika s AI, a samo pet ispitanika je u zadnje tri godine imalo više od 100 bolesnika s dijagnozom AI.

2.2 Anketa

Anketa se sastojala od dva glavna pitanja kojima se analizirala upotreba hormonskih testova i radiološke dijagnostike u zbrinjavanju bolesnika s AI. U prvom su se pitanju ispitanici trebali izjasniti o učestalosti korištenja pojedinih hormonskih testova u zbrinjavanju bolesnika s AI u posljednje tri godine. Ponuđena su bila četiri odgovora: u 0-20% slučajeva, 21-40% slučajeva, 41-90% slučajeva i u preko 90% slučajeva bolesnika s AI. Hormonski testovi, čija upotreba se ispitivala ovim pitanjem, su uključivali određivanje vrijednosti jutarnjeg kortizola u plazmi, plazmatske vrijednosti adrenokortikotropnog hormona (ACTH), vrijednosti kortizola u plazmi u 16h, vrijednosti slobodnog kortizola u 24 satnom urinu, vrijednosti kortizola u plazmi nakon prekonocnog supresijskog testa s 1mg deksametazona, određivanje metanefrina u mokraći, vrijednosti aldosterona u plazmi te određivanje plazmatske aktivnosti renina. Drugim pitanjem u anketi se ispitivala učestalost uporabe naknadne radiološke dijagnostike (multi-slice kompjuterizirana tomografija ili magnetska rezonancija) u slučajevima u kojima je inicijalnom radiološkom dijagnostikom utvrđena dobroćudna priroda nadbubrežne mase. Pet odgovora je bilo ponuđeno: u 0-10%, 11-34%, 35-59%, 60-79% i u preko 80% bolesnika s AI.

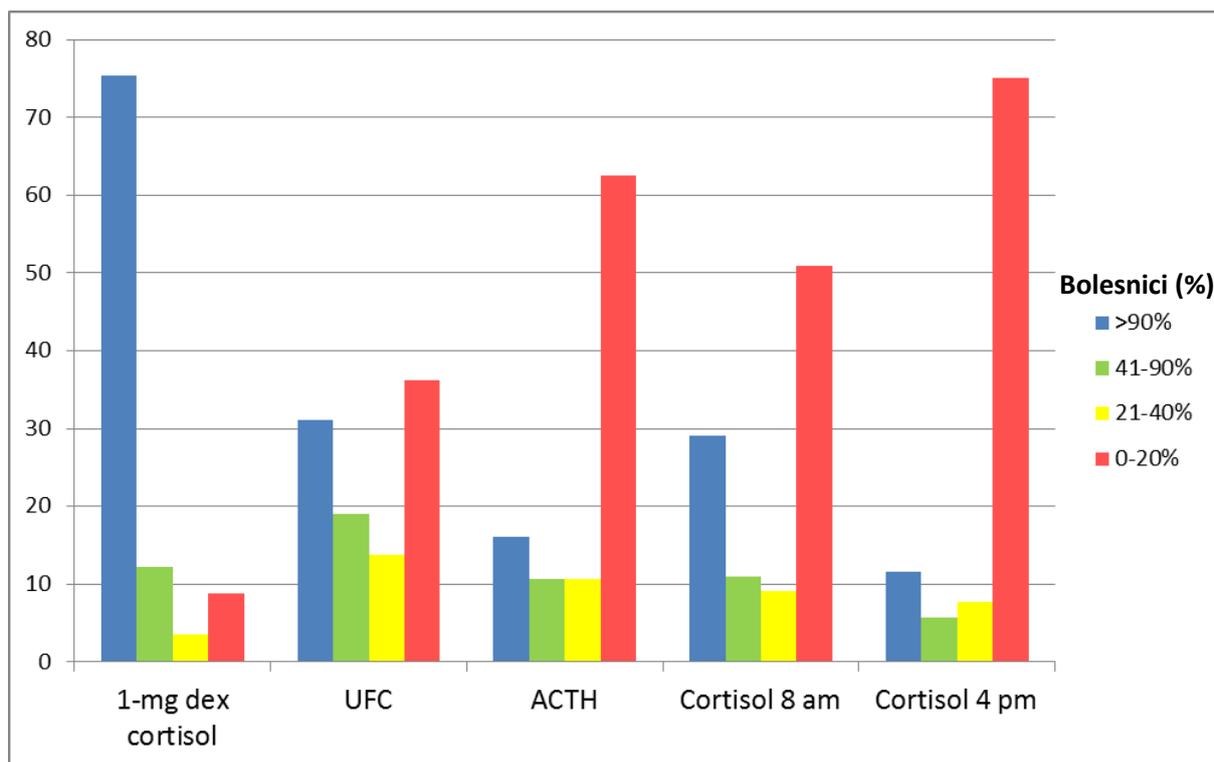
2.3 Statistička analiza

Deskriptivna i analitička statistička analiza je provedena uz pomoć SPSS Statistics V15. ANOVA i χ^2 -test su korišteni u svrhu usporedbe količine iskustva pojedinog ispitanika u zbrinjavanju bolesnika s AI s hormonskim testovima i naknadnim radiološkim metodama korištenima u evaluaciji bolesnika. Pearsonov test korelacije je korišten za analizu iskustva ispitanika i hormonskih testova korištenih u evaluaciji bolesnika. Razina statističke značajnosti je bila postavljena na 0,05.

3. Rezultati

3.1 Evaluacija osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda

Hormonski testovi koji su korišteni u evaluaciji osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda (HPA) u bolesnika s AI su prikazani na Slici 1. Prilikom evaluacije HPA osi u bolesnika s AI, ispitanici su se najviše služili određivanjem vrijednosti plazmatskog kortizola nakon supresijskog testa s 1mg deksametazona. Četrdeset i dvoje (72,4%) ispitanika je koristilo ovaj test u više od 90% bolesnika s AI, dok je sedam (12,1%) ispitanika određivalo plazmatske vrijednosti kortizola nakon supresijskog test s 1mg deksametazona u manje od 40% bolesnika. Nadalje, 17 (29,3%) ispitanika je preporučilo određivanje vrijednosti slobodnog kortizola u mokraći u više od 90% slučajeva bolesnika s AI, a daljnjih 11 (19%) ispitanika je određivalo vrijednosti slobodnog kortizola u mokraći u više od 40% svojih pacijenata s AI. Osam (13,8%) ispitanika je određivalo plazmatske vrijednosti ACTH u više od 90% bolesnika s AI, a dodatnih 6 (10,3%) ispitanika je mjerilo plazmatske vrijednosti ACTH u više od 40% svojih pacijenata. S druge strane, 21 (36,2%) ispitanik je preporučio određivanje vrijednosti slobodnog kortizola u urinu u manje od 20% bolesnika, a 35 (60,3%) ispitanika se odlučilo za mjerenje plazmatskih vrijednosti ACTH u manje od 20% bolesnika s AI. Trideset šest (62,1%) ispitanika je u pojedinim slučajevima bilo sklono određivanju plazmatskih vrijednosti kortizola u 08h, dok su 23 (39,7%) ispitanika bila sklona određivanju plazmatskih vrijednosti kortizola u 16h u određenih bolesnika. Ispitanici s više iskustva u zbrinjavanju bolesnika s AI su bili manje skloni mjerenju plazmatskih vrijednosti ACTH ($p=0,04$) te mjerenju jutarnjih vrijednosti kortizola ($p=0,02$).

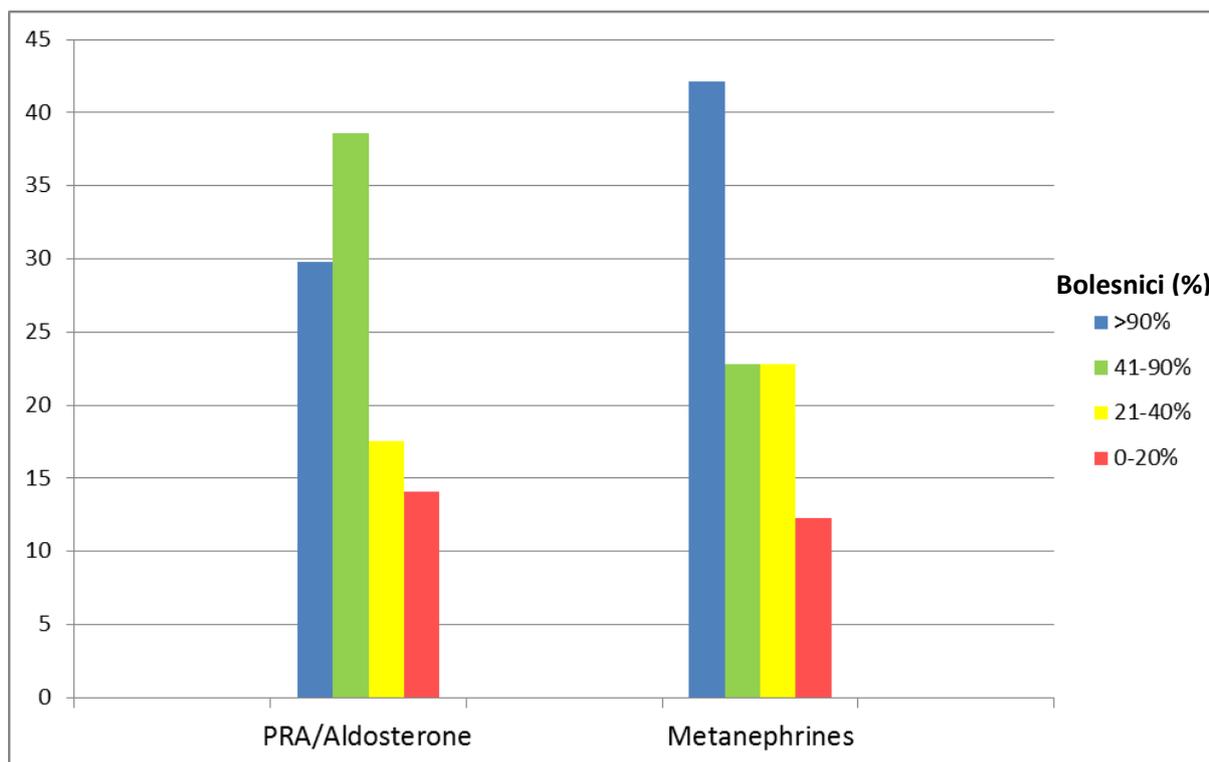


Slika 1. Evaluacija osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda u bolesnika s incidentalomom nadbubrežne žlijezde

1-mg dex cortisol – vrijednosti kortizola nakon supresijskog test s 1mg deksametazona; UFC – slobodni kortizol u mokraći; ACTH – adrenokortikotropni hormon

3.2 Određivanje plazmatske aktivnosti renina/aldosterona i metanefrina

Slika 2 prikazuje učestalost određivanja plazmatske aktivnosti renina (PRA)/aldosterona te metanefrina u bolesnika s AI. Rezultati pokazuju da je 17 (29,3%) ispitanika mjerilo PRA i plazmatsku vrijednost aldosterona u više od 90% bolesnika s AI, dok su dodatna 22 (38,0%) ispitanika provodili iste pretrage u više od 40% slučajeva AI u svojoj praksi. Nadalje, 24 (41,4%) ispitanika su određivali vrijednosti metanefrina u krvi ili mokraći u više od 90% svojih pacijenata s AI. Naspram njih, osam (13,8%) ispitanika je preporučalo određivanje vrijednosti PRA/aldosterona u manje od 20% bolesnika s AI, dok je sedam (12,1%) ispitanika određivalo metanefrine u plazmi ili mokraći u manje od 20% slučajeva. Iskustvo ispitanika u zbrinjavanju bolesnika s AI nije imalo značajan utjecaj na uporabu ovih testova.

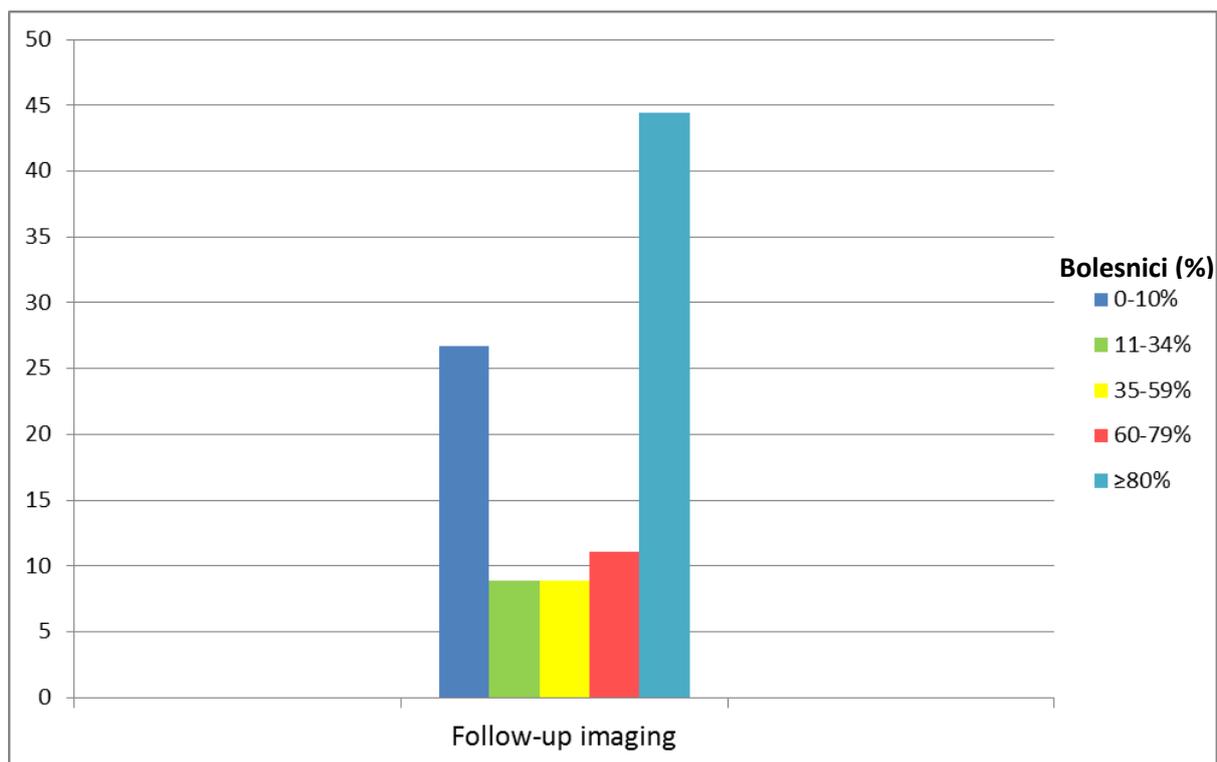


Slika 2. Upotreba mjerenja vrijednosti PRA/aldosterona i metanefrina u plazmi/urinu u bolesnika s AI

PRA – Plazmatska aktivnost renina

3.3 Naknadna radiološka dijagnostika

Većina endokrinologa (73,3%) je preporučala naknadne slikovne metode prikaza nadbubrežne žlijezde u svojih pacijenata s AI iako je radiološki fenotip nadbubrežne mase odgovarao fenotipu kortikalnog adenoma (Slika 3.). Dvadeset (44,4%) ispitanika je bilo sklono daljnjoj radiološkoj dijagnostici u više od 80% bolesnika s AI, a dodatnih pet (11,1%) ispitanika je preporučalo naknadnu radiološku dijagnostiku u više od 60% slučajeva. S druge strane, 12 (26,7%) ispitanika je preporučalo naknadnu radiološku dijagnostiku u manjem broju bolesnika s AI (<10%). Odgovori iskusnijih endokrinologa se nisu značajno razlikovali od onih manje iskusnih ispitanika.



Slika 3. Upotreba naknadne radiološke dijagnostike u bolesnika s AI s nabubrežnim tumorom dobroćudnog radiološkog fenotipa

Follow-up imaging – naknadna radiološka dijagnostika

4. Rasprava

U zadnja dva desetljeća široka je upotreba slikovnih dijagnostičkih pretraga značajno doprinijela porastu detekcije AI, čineći tako AI čestim problemom u kliničkoj praksi. Kod ovih je tumora s kliničkog aspekta najvažnije odrediti jesu li oni benigni te jesu li povezani s hormonskim viškom, tj. pojačanim lučenjem hormona što se može očitovati kao (sub)klinički Cushingov sindrom, hiperaldosteronizam, hiperandrogenizam ili kao višak kateholamina. Međutim, zbrinjavanje ovih bolesnika je još uvijek predmet brojnih rasprava te je stoga ovo istraživanje napravljeno s ciljem određivanja stupnja do kojeg se hrvatski endokrinolozi pridržavaju najnovijih smjernica o zbrinjavanju bolesnika s AI koje je objavilo Europsko društvo za endokrinologiju (3).

Određivanje vrijednosti kortizola nakon prekonocnog supresijskog testa s 1mg deksametazona se smatra pouzdanim probirnim testom za detekciju autonomnog lučenja kortizola te se ovakav test preporuča u svih bolesnika s AI (3). Dodatni su biokemijski testovi, kao što su određivanje plazmatske vrijednosti ACTH ili određivanje slobodnog kortizola u 24 satnom urinu, potrebni u malog broja bolesnika u kojih je vrijednost plazmatskog kortizola nakon primjene deksametazonskog supresijskog testa viša od 50 nmol/L (3-5). Rezultati našeg istraživanja pokazuju da se približno 70% hrvatskih endokrinologa pridržavalo ovih preporuka te su određivali vrijednosti kortizola nakon supresijskog testa s 1mg deksametazona u većini slučajeva bolesnika s AI. Međutim, suprotno smjernicama, 29,3% endokrinologa je također određivalo slobodni kortizol u urinu u većine bolesnika s AI, a 13,8% ispitanika je određivalo ACTH u plazmi u većine svojih pacijenata. Nadalje, određeni je broj hrvatskih endokrinologa (62,1% i 39,7%) mjerio jutarnje i popodneve vrijednosti kortizola u plazmi iako najnovije smjernice ne preporučuju uporabu ovih testova. Evaluacija postojanja primarnog aldosteronizma bi se trebala provoditi određivanjem PRA i vrijednosti aldosterona, a potrebna je u bolesnika s AI koji u kliničkoj slici imaju hipertenziju ili neobjašnjenu hipokalijemiju (3, 6-7). Nadalje, mjerenje vrijednosti metanefrina u plazmi ili urinu je preporučeno u svrhu isključenja feokromocitoma isključivo u bolesnika s AI kod kojih radiološke karakteristike tumora nisu u skladu s fenotipom kortikalnih adenoma (8). Budući da se većina AI (do 80%) može pripisati adenomima nadbubrežne žlijezde, određivanje metanefrina je u većine pacijenata nepotrebno (9-10). Suprotno tome, naši rezultati su pokazali kako je dvadeset četiri od ukupno 58 ispitanika određivalo vrijednosti metanefrina u skoro svim slučajevima bolesnika s AI. Što se tiče naknadne radiološke dijagnostike, najnovije smjernice ju ne preporučuju u bolesnika s AI u kojih nadbubrežni tumori imaju dobroćudne radiološke karakteristike, budući da su brojna istraživanja utvrdila kako takvi tumori ne progrediraju u nadbubrežne karcinome (3, 7, 11-12). Sukladno tome, naknadna radiološka dijagnostika je nepotrebna u većini nadbubrežnih lezija. Međutim, temeljem rezultata ovog istraživanja, utvrđeno je da skoro tri četvrtine hrvatskih endokrinologa preporuča naknadnu radiološku dijagnostiku čak i onda kad inicijalna radiološka obrada sugerira da je riječ o adenomu nadbubrežne žlijezde te na taj način njihovi postupci znatno odudaraju od preporuka najnovijih smjernica.

Rezultati ovog istraživanja pokazuju kako su mnogi hrvatski endokrinolozi skloni nepotrebnom produživanju dijagnostičke obrade bolesnika s incidentalomima nadbubrežne žlijezde. Budući da je kliničko iskustvo najvažniji čimbenik koji utječe na kvalitetu dijagnostičke obrade, uočena se razlika između kliničkog zbrinjavanja bolesnika s AI u Hrvatskoj i zbrinjavanja kakvog preporučuju smjernice ESE najvjerojatnije može objasniti činjenicom da je više od 80% ispitanika imalo manje od 20 bolesnika s AI godišnje.

Glavna limitacija ovog istraživanja je činjenica da se rezultati temelje na subjektivnim odgovorima ispitanika i točnosti njihova prisjećanja. Također, budući da su najnovije smjernice Europskog društva za endokrinologiju o zbrinjavanju bolesnika s AI objavljene u svibnju 2016. godine, pitanja u anketi su se odnosila i na period kliničke prakse prije objavljivanja smjernica. Sukladno tome, trenutni bi se klinički pristup zbrinjavanju bolesnika s AI u Hrvatskoj mogao do određene mjere razlikovati od onoga na koji ukazuju rezultati ovog istraživanja.

5. Zaključak

Zaključno, naši rezultati pokazuju da se trenutni pristup zbrinjavanju bolesnika s AI u Hrvatskoj djelomično razlikuje od najnovijih smjernica objavljenih od strane Europskog društva za endokrinologiju.

6. Zahvale

Zahvaljujem svojoj mentorici, prof.dr.sc. Tini Dušek na ljubaznosti, suradnji i stručnom vodstvu tijekom pisanja ovog znanstvenog rada.

Zahvaljujem se i svim liječnicima Zavoda za endokrinologiju KBC-a Zagreb koji su pridonijeli izradi ovog znanstvenog rada.

Zahvaljujem se svojoj obitelji na podršci tijekom studija.

7. Popis literature

1. Young WF Jr. Management approaches to adrenal incidentalomas: a view from Rochester, Minnesota. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2000;29:159-85.
2. Terzolo M, Bovio S, Pia A, Reimondo G, Angeli A. Management of adrenal incidentaloma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009;23:233-43.
3. Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, Dralle H, Newell-Price J, Sahdev A, *et al.* Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol.* 2016;175:G1-G34.
4. Young WF Jr. Clinical practice. The incidentally discovered adrenal mass. *N Engl J Med.* 2007;356:601-10.
5. Tabarin A, Bardet S, Bertherat J, Dupas B, Chabre O, Hamoir E, *et al.* Exploration and management of adrenal incidentalomas. French Society of Endocrinology Consensus. *Ann Endocrinol (Paris).* 2008;69:487-500.
6. Funder JW, Carey RM, Fardella C, Gomez-Sanchez CE, Mantero F, Stowasser M, *et al.* Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:3266-81.
7. Kastelan D, Kraljevic I, Dusek T, Knezevic N, Solak M, Gardijan B, *et al.* The clinical course of patients with adrenal incidentaloma: is it time to reconsider the current recommendations? *Eur J Endocrinol.* 2015;173:275-82.
8. Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo AP, Grebe SK, Murad MH, *et al.* Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99:1915-42.
9. Sane T, Schalin-Jantti C, Raade M. Is biochemical screening for pheochromocytoma in adrenal incidentalomas expressing low unenhanced attenuation on computed tomography necessary? *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:2077-83.
10. Schalin-Jantti C, Raade M, Hamalainen E, Sane T. A 5-year prospective follow-up study of lipid-rich adrenal incidentalomas: no tumor growth or development of hormonal hypersecretion. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2015;30:481-7.
11. Cawood TJ, Hunt PJ, O'Shea D, Cole D, Soule S. 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;161:513-27.
12. Terzolo M, Stigliano A, Chiodini I, Loli P, Furlani L, Arnaldi G, *et al.* AME position statement on adrenal incidentaloma. *Eur J Endocrinol.* 2011;164:851-70.

8. Životopis

Rođen sam 14.01.1996. godine u Zagrebu gdje sam pohađao i završio osnovnu školu i prirodoslovno-matematičku gimnaziju. 2014. godine sam upisao Medicinski fakultet u Zagrebu. Tijekom studiranja sam dobio Dekanovu nagradu 2015. godine. Objavio sam tri znanstvena rada, od kojih dva u časopisima koji se citiraju u Current Contentsu, i šest kongresnih sažetaka. Kao prvi autor, objavio sam 2018. godine, u časopisu Diabetologia Croatica, znanstveni rad pod nazivom "Current practice of Croatian endocrinologists in the management of adrenal incidentaloma: results of online survey". Aktivno se služim engleskim (C1) i njemačkim (B2) jezikom.

Popis radova:

1. Kastelan D, Knezevic N, Zibar Tomsic K, Alduk AM, Kakarigi L, Kastelan M i sur. Open vs laparoscopic adrenalectomy for localized adrenocortical carcinoma. Clin Endocrinol (Oxf). 2020;93(4):404-8.
2. Solak M, Kraljević I, Zibar Tomšić K, Kaštelan M, Kakarigi L, Kaštelan D. Neutrophil-Lymphocyte Ratio as a Prognostic Marker in Adrenocortical Carcinoma. Endocr Res. 2021;46(2):74-9.
3. Kastelan M, Kakarigi L, Kraljevic I, Novak A, Dusek T. Current practice of croatian endocrinologists in the management of adrenal incidentaloma: results of online survey. Diabetol Croat. 2017;46(1):27-32.