

# Klinička i hormonska obilježja incidentaloma nadbubrežne žlijezde

---

**Kraljević, Ivana**

**Doctoral thesis / Disertacija**

**2015**

*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://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:864452>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-08-01**



*Repository / Repozitorij:*

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Ivana Kraljević**

**Klinička i hormonska obilježja  
incidentaloma nadbubrežne žlijezde**

**DISERTACIJA**



**Zagreb, 2015.**

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Ivana Kraljević**

**Klinička i hormonska obilježja  
incidentaloma nadbubrežne žlijezde**

**DISERTACIJA**

**Zagreb, 2015.**

Disertacija je izrađena u Zavodu za endokrinologiju Klinike za unutrašnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Zagreb u okviru projekta Ministarstva znanosti, obrazovanja i športa: Incidentalomi nadbubrežne žlijezde kao uzrok metaboličkog sindroma, br. 108-0000000-3496.

**Voditelj istraživanja:** Prof. dr. sc. Darko Kaštelan, dr. med., subspecijalist endokrinologije i dijabetologije

Iskreno zahvaljujem svom mentoru i voditelju istraživanja Prof.dr.sc. Darku Kaštelanu čija su nesebična pomoć, podrška i iskustvo bili neprocjenjivi u izradi ovog rada.

Zahvaljujem kolegama sa Zavoda za endokrinologiju KBC Zagreb koji su pomogli u prikupljanju pacijenata, provođenju plana istraživanja i izvođenju pretraga.

Na kraju, posebno zahvaljujem svojoj obitelji na strpljenju, razumijevanju i podršci svih ovih godina.

# **SADRŽAJ**

## **1. UVOD I SVRHA RADA**

- 1.1. Incidentalomi nadbubrežne žlijezde
- 1.2. Učestalost i etiologija incidentaloma nadbubrežne žlijezde
- 1.3. Radiološke karakteristike incidentaloma nadbubrežne žlijezde
- 1.4. Kliničke karakteristike bolesnika s incidentalomom
- 1.5. Smjernice za endokrinološku obradu bolesnika s incidentalomom nadbubrežne žlijezde
- 1.6. Funkcionalni incidentalomi nadbubrežne žlijezde
  - 1.6.1. Subklinički Cushingov sindrom
  - 1.6.2. Feokromocitom
  - 1.6.3. Primarni hiperaldosteronizam
- 1.7. Karcinomi kore nadbubrežne žlijezde
- 1.8. Liječenje i praćenje bolesnika s incidentalomom nadbubrežne žlijezde
- 1.9. Svrha rada

## **2. HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA**

## **3. CILJEVI RADA**

## **4. MATERIJALI I METODE ISTRAŽIVANJA**

- 4.1. Ispitanici
- 4.2. Uključni i isključni kriteriji
- 4.3. Plan istraživanja
- 4.4. Radiološke metode
- 4.5. Biokemijske metode
- 4.6. Dijagnostički kriteriji
- 4.7. Statističke metode

## **5. REZULTATI**

- 5.1. Prikaz općih značajki populacije
- 5.2. Karakteristike bolesnika s obostranim tumorima
- 5.3. Prikaz bolesnika s funkcionalnim tumorima
- 5.4. Prikaz bolesnika s nefunkcionalnim tumora
- 5.5. Prikaz operiranih bolesnika
  - 5.5.1. Kliničke karakteristike bolesnika s feokromocitomom

5.5.2. Kliničke karakteristike bolesnika s karcinomom kore nadbubrežne žlijezde

5.6. Metabolički i hormonski parametri u bolesnika sa subkliničkim Cushingovim sindromom

5.7. Prospektivna analiza promjene morfoloških i hormonskih parametara kod bolesnika s incidentalomom

5.7.1. Praćenje veličine tumora

5.7.2. Praćenje hormonskih parametara

5.8. Uloga koeficijenta apsorpcije izraženih u HJ na nativnoj kompjutoriziranoj tomografiji (CT) u postavljanju dijagnoze kod bolesnika s incidentalomom nadbubrežne žlijezde

5.9. Ishod liječenja bolesnika s karcinomom kore nadbubrežne žlijezde

5.10. Ishod liječenja bolesnika s feokromocitomom

5.11. Ishod praćenja kliničkih i metaboličkih parametara

## **6. RASPRAVA (testiranje postupnika i prijedlog promjena)**

6.1. Subklinički Cushingov sindrom

6.2. Praćenje veličine tumora

6.3. Praćenje funkcionalnosti tumora

6.4. Prediktivna vrijednost koeficijenta apsorpcije na nativnoj kompjutoriziranoj tomografiji u razlikovanju adenoma od feokromocitoma i karcinoma kore nadbubrežne žlijezde

6.5. Testiranje trenutno važećeg postupnika za obradu i praćenje incidentaloma nadbubrežne žlijezde i prijedlog promjena

## **7. ZAKLJUČCI**

## **8. SAŽETAK**

## **9. SUMMARY**

## **10. LITERATURA**

## **11. ŽIVOTOPIS**

## **Popis oznaka i kratica**

ACTH kortikotropni hormon

ADA (engl. American Diabetes Association) Američko dijabetološko društvo

AHA/NHLBI (engl. American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute) Američko kardiološko društvo/Nacionalni institut za srce, pluća i krv

DHEAS dehidroepiandrosteron-sulfat

CT kompjutorizirana tomografija

GUP glukoza u plazmi

EGIST ekstragastrointestinalni stromalni tumor

ELISA (eng. Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) imunoenzimski test

ECLIA (engl. Electrochemiluminescence Immunoassay) elektrokemiluminescencija

GIST gastrointestinalni stromalni tumor

GUP glukoza u plazmi

HbA1c (engl. glycated haemoglobin) glikirani hemoglobin

HDL (engl. High-Density Lipoprotein) – lipoprotein visoke gustoće

HJ Hounsfield-ove jedinice

HOMA-IR homeostatski model procjene inzulinske rezistencije

HPLC (engl. high-performance liquid chromatography) tekućinska kromatografija visoke djelotvornosti

IDF (engl. International Diabetes Federation) – Međunarodno udruženje za dijabetes

ITM indeks tjelesne mase

MR magnetska rezonanca

NFA nefunkcionalni adenomi

NIH (engl. National Institutes of Health) – Nacionalni institut za zdravlje

LDL (engl. Low-Density Lipoprotein) – lipoprotein niske gustoće

17 OHP 17-hidroksiprogesteron

PHA primarni hiperaldosteronizam

PET-CT s FDG pozitronska emisijska tomografija obilježena s fluorodeoksiglukozom

ROC eng. *receiver operating characteristics*

SCS subklinički Cushingov sindrom

SZO Svjetska zdravstvena organizacija

TM tjelesna masa

## **1. UVOD I SVRHA RADA**

### **1.1. Incidentalomi nadbubrežne žlijezde**

Incidentalomi nadbubrežne žlijezde su slučajno nađeni tumori tijekom radioloških pretraga koje su učinjene iz razloga nevezanog za patologiju nadbubrežne žlijezde. Razvojem novih radioloških dijagnostičkih metoda i sve češćim korištenjem kompjutorizirane tomografije (CT) i magnetske rezonance (MR) u svakodnevnoj praksi, tumori nadbubrežnih žlijezda postali su čest klinički problem (1-3). Neki autori tvrde da se endokrinolozi suočavaju s novom epidemijom AIDS-a (engl. Adrenal Incidentaloma Discovered Serendipitously )(4). Smatra se da se naziv incidentalomi treba odnositi na tumore nadbubrežne žlijezde veće od 1 cm u promjeru (1-3, 5-6), iako neki tvrde da pozornost treba obratiti i na manje tumore (7-9).

### **1.2. Učestalost i etiologija incidentaloma nadbubrežne žlijezde**

Prema rezultatima dosadašnjih istraživanja, tumori nadbubrežne žlijezde nađeni su kao slučajan nalaz u 3-4% učinjenih CT-a trbuha (10-12). U obdukcijским serijama, incidentalome nadbubrežne žlijezde imalo je 10% bolesnika kod kojih za života nije postavljena klinička sumnja na ove tumore (13). Ovi tumori se rijetko dijagnosticiraju u osoba mlađih od 30 godina, no njihova incidencija raste s dobi, te se nalaze u 6,9% osoba starijih od 70 godina (13). U radiološkim serijama se incidentalome nalazi u oko 2-4% ljudi srednje dobi, dok je u starijoj dobi taj broj veći od 10%, s vrhuncem između 50. i 70. godine života (11). Moguće objašnjenje za veću učestalost ovih tumora u starijoj dobi je češća upotreba radioloških pretraga u ovoj populaciji. Neki veću incidenciju incidentaloma nadbubrežne žlijezde u starijoj dobi objašnjavaju kompenzacijskim porastom tvorbi kao odgovor na lokalnu ishemiju uslijed aterosklerotskih promjena (14). Neka od dosadašnjih istraživanja nisu našla razliku u učestalosti incidentaloma između spolova (15), dok su druga našla veću učestalost incidentaloma kod žena (16-17). Incidentalomi nadbubrežnih žlijezdi češći su u bijeloj nego u crnoj rasi (18), a češće ih se nalazi i kod pretilih bolesnika, bolesnika s dijabetesom i hipertenzijom (13).

Incidentalomi se najčešće nađu u desnoj nadbubrežnoj žlijezdi, a u 10-15% bolesnika se nalaze u obje nadbubrežne žlijezde (17). Teško je utvrditi točnu



prevalanciju ovih tumora jer su pojedina istraživanja koristila različite uključne kriterije, neki su u obzir uzimali sve tvorbe, dok su drugi izostavljali bolesnike s tumorima nađenima u praćenju maligne bolesti.

Etiologija ovih tumora nije u potpunosti razjašnjena. U određenog broja bolesnika je zamijećen pojačani odgovor 17-hidroksiprogesterona (17OHP) nakon stimulacije s ACTH što ukazuje na smanjenu aktivnost enzima 21-hidroksilaze kao mogući uzrok nastanka ovih tumora (19-20). Drugi autori smatraju da je pojačan odgovor 17OHP-a rezultat poremećene steroidogeneze u ovim tumorima (17).

Incidentalomi nadbubrežne žlijezde obuhvaćaju velik broj patohistoloških dijagnoza. Velika većina su dobroćudni tumori, međutim u 5% bolesnika riječ je o karcinomu nadbubrežne žlijezde. U skupini incidentaloma većih od 6 cm, učestalost karcinoma je oko 25%, dok je kod tumora manjih od 4 cm ona 2% (21). Metastaze u nadbubrežnu žlijezdu su prisutne u 0,7 do 2,5% bolesnika s incidentalomom (17) bez poznate maligne bolesti u anamnezi. S druge strane, kod bolesnika s malignom bolesti učestalost metastatskih tumora nadbubrežne žlijezde varira od 50 do 75% (3,5). Prema patohistološkoj dijagnozi dobroćudni tumori su najčešće adenomi, a potom mijelolipomi, ganglioneuromi, hemangiomi, ciste i sl.(17, 22-27). Oko 10 - 15% bolesnika ima obostrane tumore kod kojih se može raditi o metastazama, infiltrativnim bolestima, kongenitalnoj adrenalnoj hiperplaziji, obostranim adenomima i ACTH neovisnoj makronodularnoj hiperplaziji nadbubrežnih žlijezdi (2). Ipak, nedugo objavljena analiza nalazi da je među incidentalomima nadbubrežne žlijezde procijenjena učestalost zloćudnih i funkcionalnih tumora precijenjena te da je učestalost karcinoma kore nadbubrežne žlijezde oko 2%, metastaza manje od 1%, a feokromocitoma 3% (28).

### **1.3. Radiološke karakteristike incidentaloma nadbubrežne žlijezde**

Radiološke metode kao što su nativni CT, CT s kontrastom, MR i pozitronska emisijska tomografija s CT-om (PET-CT) obilježena s fluorodeoksiglukozom (FDG) se koriste u razlikovanju dobroćudnih od zloćudnih incidentaloma nadbubrežne žlijezde. Scintigrafija MIBG-om (metaiodobenzylguanidin) obilježenim sa I-131 ili I-123 se koristi u dijagnostici tumora srži nadbubrežne žlijezde. U funkcionalnoj dijagnostici tumora kore nadbubrežne žlijezde može se koristiti i scintigrafija kolesterolom obilježenim radioaktivnim jodom ili selenom, međutim navedena

pretraga se zbog nedovoljne prostorne razlučivosti, nedostupnosti radionuklida, trajanja procedure, doze zračenja i niske specifičnosti upotrebljava sve rjeđe (29).

Većina adenoma kore nadbubrežne žlijezde za razliku od malignih tvorbi sadrži značajnu količinu unutarstanične masti. Imajući u vidu obrnutu linearnu povezanost između koncentracije masti i koeficijenta apsorpcije na nativnom CT-u, koeficijenti apsorpcije adenoma nadbubrežnih žlijezdi su značajno niži od onih sa malignim tumorima (karcinomima, feokromocitomima, metastazama). Adenomi su na nativnom CT-u obično dobro ograničene i homogene tvorbe, a veliki sadržaj unutarstanične masti rezultira niskim koeficijentima apsorpcije izraženim u Hounsfieldovima jedinicama (HJ). Ako su koeficijenti apsorpcije manji od 10 HJ može se sa 100% specifičnosti isključiti postojanje malignih tumora nadbubrežnih žlijezdi (30). Međutim, nativnim CT-om ne mogu se okarakterizirati adenomi siromašni mastima koji čine 10-40% svih adenoma nadbubrežne žlijezde. Promjer tvorbe iznad 4 cm, nepravilan oblik i rubovi, heterogen izgled, visoki koeficijenti apsorpcije i invazija okolnih struktura govore u prilog malignih tumora. Kod tumora nejasnih radioloških karakteristika može se učiniti CT s kontrastom (3) kod kojeg brzina ispiranja kontrasta može pomoći u diferencijaciji benignih od malignih tvorbi. U dobroćudnim tvorbama ispiranje kontrasta je veće od 50% nakon 10 minuta. Relativno ispiranje kontrasta veće od 40% također ukazuje na dobroćudne tvorbe (osjetljivost 82 do 97% i specifičnost 92 do 100%) (31-32).

Magnetska rezonanca (MR) je komparabilna CT-u u diferencijaciji između zloćudnih i dobroćudnih tvorbi. Prednost ove metode je izostanak zračenja, no upotreba je ograničena dostupnošću pretrage i cijenom. MR snimanje s kemijskim pomakom („chemical-shift“) pokazao se superiornijim od CT-a u dijagnozi adenoma siromašnih mastima (33). Na MR-i normalna nadbubrežna žlijezda i adenomi imaju nizak do srednje jaki signal na T1 i T2 snimkama, dok su maligne lezije uobičajeno hipointenzivne na T1, a hiperintenzivne na T2 snimkama i pokazuju veće pojačanje signala nakon primjene kontrasta te odgođeno ispiranje kontrasta. Karcinomi kore nadbubrežne žlijezde su često heterogeni na T1 i T2 snimkama zbog prisutnosti nekroze i krvarenja. Ipak, ponekad karcinomi kore nadbubrežne žlijezde mogu pokazivati gubitak intenziteta signala na MRI snimkama izvan faze što može dovesti do zamijene s dobroćudnim tvorbama. Feokromocitomi su uglavnom hiperintenzivni na T2 snimkama, međutim i ova vrsta tumora se može različito prikazivati i oponašati druge tvorbe (34).

PET-CT s FDG obilježenom s izotopom F-18 nije rutinska metoda u diferencijaciji incidentaloma nadbubrežne žlijezde, međutim može pomoći u slučajevima koji ostaju nejasni nakon upotrebe CT-a s kontrastom ili MR-a (3). Smatra se da je riječ o malignom tumoru kada je intenzitet unosa FDG-a u tumoru veći od unosa FDG-a u jetru. Različite „standardized uptake values“ (SUVs) FDG-a su predložene u razlikovanju dobroćudnih od zloćudnih tvorbi s dobrom osjetljivošću, međutim slabom specifičnošću. Lažno pozitivni rezultati su mogući kod sarkoidoze, tuberkuloze, endotelnih cista, nekih adenoma i feokromocitoma, a lažno negativni kod nekroza i krvarenja u zloćudnim tvorbama i nekim karcinomima (35). Neki predlažu PET-CT s FDG kao metodu razlikovanja jednostrane od obostrane bolesti kod primarnog hiperaldosteronizma u slučaju nemogućnosti da se učini kateterizacija adrenalnih vena (36).

U radiološkom praćenju incidentaloma nadbubrežne žlijezde nema jasnog konsenzusa, iako MR ima prednost jer ne zrači. Američko endokrinološko društvo preporuča da se radiološka evaluacija ponovi nakon 3-6 mjeseci od inicijalnog nalaza, a zatim jednom godišnje kroz 2 godine (37). Talijansko endokrinološko društvo također preporuča ponavljanje CT-a nakon 3-6 mjeseci kako bi se uočili tumori s malignim potencijalom. Za tumore manje od 2 cm ne preporučuje se daljnje radiološko praćenje, dok za veće tumore daljnje praćenje ovisi o procjeni liječnika temeljenoj na karakteristikama tvorbe, dobi i anamnezi bolesnika te rezultatima endokrinološke obrade (3). Hrvatske smjernice preporučuju ponavljanje CT-a nakon 6 i nakon 24 mjeseca (38).

#### **1.4. Kliničke karakteristike bolesnika s incidentalomom**

Prema kliničkim obilježjima incidentaloma nadbubrežne žlijezde, najčešće se radi o nesekretornim tumorima (70%), a u 16% bolesnika nalazimo pojačanu sekreciju jednog ili više hormona nadbubrežne žlijezde (17, 22, 23, 25-27). U 5-25% bolesnika s nesekretornim incidentalomima nadbubrežne žlijezde, dolazi do povećanja veličine tumora za više od 1 cm, a rizik da tumor koji je smatran dobroćudnim postane malignan je 1/1000 (18, 25). Prema nekim istraživanjima (18, 23-25), u 6-29 % bolesnika vremenom dolazi do razvoja sekretornog adenoma, što je posebno izraženo ako je promjer tumora veći od 3 cm. Međutim, u prospektivnom istraživanju

Bülow-a i suradnika u samo 2% praćenih bolesnika došlo je do razvoja sekretornog tumora (26).

### **1.5. Preporuke za endokrinološku obradu bolesnika s incidentalomom nadbubrežne žlijezde**

U svih bolesnika s incidentalomom nadbubrežne žlijezde potrebno je učiniti pretrage probira radi utvrđivanja hormonske aktivnosti tumora (2, 3, 6, 8, 37). U otkrivanju prekomjernog lučenja kortizola većina autora i društava preporučuje određivanje kortizola u testu supresije s 1 mg deksametazona, a ukoliko postoji klinička sumnja na prekomjerno lučenje kortizola može se odrediti i količina slobodnog kortizola u 24h urinu (2, 3, 5, 8, 21, 37). Kod prekoćnog deksametazonskog testa ne postoji konsenzus oko koncentracije kortizola koja ukazuje na autonomnu sekreciju ovog hormona. Izmjerena koncentracija kortizola manja od 50 nmol/L jasno isključuje subklinički Cushingov sindrom (SCS) dok koncentracija iznad 138 nmol/L potvrđuje dijagnozu (3). Neki autori predlažu koncentraciju kortizola od 82.5 nmol/L kao dijagnostičku (39). Kod testova probira za dijagnozu feokromocitoma, preporučuje se određivanje frakcioniranih metanefrina i normetanefrina u plazmi ili ukupnih metanefrina i normetanefrina u 24h urinu ili obje vrste pretraga (6, 37). Iako sve smjernice preporučuju probir na feokromocitom u svih bolesnika s incidentalomom, nije sasvim jasno je li to potrebno kod bolesnika s tumorima jasnih radioloških karakteristika adenoma. Prema jedinom objavljenom radu iz ovog područja niti jedan bolesnik s feokromocitomom nije imao koeficijente apsorpcije tumora na nativnom CT-u ispod 10 HJ što ukazuje da probir na feokromocitom u ovih bolesnika možda nije potreban (40). Probir na primarni hiperaldosteronizam se preporučuje samo kod bolesnika s hipertenzijom (3, 5, 37), a kao test probira koristi se omjer aldosterona i renina. Vrijednost omjera aldosteron/renin koja zahtjeva daljnu obradu i potvrdu dijagnoze u različitim istraživanjima varira od 20 do 50 (6, 37). Američko društvo endokrinologa i NIH preporučuju ponavljanje hormonske evaluacije jednom godišnje idućih 4 - 5 godina (22, 37), dok talijansko endokrinološko društvo (3) preporuča samo kliničko praćenje i ponavljanje nalaza kod bolesnika koji razviju simptome hipersekrecije kortizola. Neki autori preporučuju ponavljanje endokrinološke obrade tijekom dvije godine (6). Hrvatske smjernice preporučuju pretrage za isključenje prekomjerne sekrecije

kortizola i kateholamina i probir na primarni hiperaldosteronizam u hipertenzivnih bolesnika u trenutku dijagnoze incidentaloma nadbubrežne žlijezde i nakon dvije godine (38).

## **1.6. Funkcionalni tumori nadbubrežne žlijezde**

### **1.6.1 Subklinički Cushingov sindrom**

U 5-20% bolesnika s incidentalomima nadbubrežne žlijezde prisutan je subklinički Cushingov sindrom (3, 15, 18, 22, 23, 25, 27, 39). Naziv je predložio još 1994. godine Ross (41), sindrom označava bolesnike s incidentalomom nadbubrežne žlijezde koji nemaju karakteristične kliničke simptome hiperkortizolizma, a kod kojih postoje određena odstupanja u rezultatima hormonskih testova osovine hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda (41). U istraživanjima su korišteni različiti kriteriji za postavljanje dijagnoze, a svi se temelje na poremećajima u dva ili više od slijedećih parametara: povišena večernja koncentracija kortizola, povišena količina slobodnog kortizola u 24-satnom urinu, snižena koncentracija ACTH i izostanak supresije kortizola u deksametazonskom testu (42). Problemi u dijagnostici subkliničkog Cushingovog sindroma proizlaze iz korištenja različitih deksametazonskih protokola u različitim istraživanjima uz korištenje različitih graničnih koncentracija kortizola za dijagnozu. Nadalje, mjerenje količine slobodnog kortizola u urinu nije dovoljno osjetljiv test kod blažeg hiperkortizolizma i zahtijeva višekратно skupljanje uzoraka, dok je određivanje ACTH slabije pouzdano pri nižim koncentracijama (3). Dijagnostička vrijednost određivanja kortizola u slini u ponoć se još ispituje i nije u preporukama niti jednog endokrinološkog društva. Korisnost mjerenja DHEAs u dijagnozi SCS je ograničena činjenicom da se DHEAs sa starenjem fiziološki smanjuju, a rezultati studija koje su analizirale koncentraciju androgena u bolesnika sa SCS su kontradiktorni (43-46).

Dosadašnja istraživanja su pokazala da bolesnici sa subkliničkim Cushingovim sindromom imaju povećanu učestalost arterijske hipertenzije, pretilosti, intolerancije glukoze i dislipidemije što su osnovne značajke metaboličkog sindroma (47-51). Budući da metabolički sindrom predstavlja značajan rizični čimbenik za razvoj kardiovaskularnih bolesti (51), dijagnosticiranje bolesnika sa subkliničkim

Cushingovim sindromom od velike je kliničke važnosti. U pojedinim analizama kod bolesnika sa subkliničkim Cushingovim sindromom nađena je smanjena gustoća i ubrzana pregradnja kosti (52-53), iako to nije potvrđeno u svim istraživanjima (47, 54). Neka istraživanja su ukazala na veću učestalost hipertenzije i inzulinske rezistencije i među osobama s nesekretornim incidentalomima nadbubrežne žlijezde (49, 50). Postoje i nedoumice oko terapijskog pristupa bolesnicima sa subkliničkim Cushingovim sindromom. Rezultati nekih istraživanja (47, 55) nisu ukazali na prednost kirurškog ili konzervativnog pristupa, dok su druga istraživanja ukazala na povoljan klinički učinak adrenalektomije (56, 57) što je bilo praćeno poboljšanjem kvalitete života (58). Nedavno objavljen pregledni članak (59) navodi da se u otprilike polovine bolesnika sa SCS nakon adrenalektomije javlja adrenalna insuficijencija. Prevalencija adrenalne insuficijencije ovisi o dijagnostičkim kriterijima za SCS i jačini hiperkortizolizma (59). Stručna društva uglavnom preporučuju nadomjesnu terapiju kortikosteroidima nakon operacije u ovih bolesnika (3, 37).

### **1.6.2. Feokromocitom**

Učestalost feokromocitoma među bolesnicima s incidentalomom nadbubrežne žlijezde u literaturi varira od 1,5-18% (12, 60). U istraživanju Mantera i suradnika je učestalost feokromocitoma iznosila oko 4% (17) što je sukladno rezultatima preglednog članka iz 2011. godine koji je objedinio 14 istraživanja i našao da je učestalost feokromocitoma 4,7% (61). Oko 30% od svih feokromocitoma danas se otkrivaju kao incidentalomi, a prevalencija ovih tumora je sve veća (62). Multicentrično, retrospektivno istraživanje provedeno u Italiji je pokazalo da je 40,6% od 284 feokromocitoma dijagnosticirano kao incidentalomi od 1978. do 1992. godine dok ih je 59,4% dijagnosticirano od 1993. do 1997. godine (63). Slične rezultate je objavila i grupa istraživača iz Njemačke (64). Prije 1985. godine, kada se ultrazvučni pregled u Njemačkoj nije rutinski koristio, manje od 10% feokromocitoma otkriveno je kao incidentalomi, dok je kasnije učestalost slučajno nađenih feokromocitoma narasla na 29,4% (64). Zanimljivo je da su bolesnici kojima je feokromocitom otkriven slučajno bili značajno stariji, a sami tumori veći (64). Drugi autori nisu našli razlike u veličini tumora između slučajno nađenih feokromocitoma i onih simptomatskih, međutim bolesnici sa slučajno nađenim feokromocitomima su imali značajno niže vrijednosti kateholamina (65). Klinička prezentacija feokromocitoma može biti

varijabilna, od asimptomatske do povremenih simptoma u obliku glavobolja, hipertenzivnih kriza, znojenja i palpitacija. U istraživanju Mantera i suradnika oko polovice bolesnika sa slučajno nađenim feokromocitomima nije imalo povišen arterijski tlak, dok su ostali imali blagu ili srednje tešku hipertenziju (17). U dijagnostici feokromocitoma koriste se mjerenja frakcioniranih metanefrina i normetanefrina u urinu ili plazmi ili ukupni metanefrini i normetanefrini u 24h urinu.

Kod svih bolesnika s feokromocitomom se preporuča učiniti operativni zahvat, uz predoperativnu pripremu s antagonistima alfa-adrenergičkih i beta adrenergičkih receptora (37). Tradicionalno se koriste blokada alfaadrenergičkih receptora s fenoksibenzaminom, prazosinom, doksazosinom ili urapidilom. Fenoksibenzamin se najčešće koristi jer se nekompetetivno veže za receptore te se ne može dogoditi da se odvoji od receptora tijekom otpuštanja velike količine kateholamina pri operativnom zahvatu, što je slučaj kod pripreme s doksazosinom. Međutim, neki savjetuju primjenu doksazosina zbog mogućnosti prolongirane postoperativne hipotenzije uz primjenu nekompetetivnih alfaadrenergičkih blokatora. Najčešće postoperativne komplikacije su hipotenzija i hipoglikemija. Danas se zbog manjeg morbiditeta, kraće hospitalizacije, na kraju i manjih troškova laparoskopske kirurgije preporučuje laparoskopska operacija i za adrenalne i ekstraadrenalne feokromocitome. Poslije operativnog zahvata se preporuča višegodišnje biokemijsko praćenje zbog mogućnosti recidiva bolesti u 10% do 15% bolesnika (37).

### **1.6.3. Primarni hiperaldosteronizam**

Primarni hiperaldosteronizam se nalazi u 1,1 do 10% bolesnika s incidentalomom nadbubrežne žlijezde i hipertenzijom (6). Kada se promatra populacija bolesnika s hipertenzijom primarni hiperaldosteronizam se nalazi u 10% tih bolesnika što je značajno češće nego kod bolesnika s incidentalomom (66). Razlog tome je što sama definicija incidentaloma isključuje bolesnike kojima je obrada učinjena zbog neregulirane hipertenzije i hipokalemije. Prema preporukama stručnih društava (66) svakom bolesniku s incidentalomom i hipertenzijom potrebno je učiniti test probira na primarni hiperaldosteronizam. Kod bolesnika s incidentalomom nadbubrežne žlijezde koji nemaju hipertenziju, malo je vjerojatno da postoji primarni hiperaldosteronizam, iako neki radovi navode i tu mogućnost (67). Budući da oko 40% bolesnika s primarnim hiperaldosteronizmom ima normalnu koncentraciju kalija, ona nema

dijagnostičku vrijednost. Za test probira se preporučuje određivanje omjera aldosterona i reninske aktivnosti plazme (RAP). Na omjer aldosteron/RAP utječu koncentracija kalija u serumu, unos soli i razni antihipertenzivni lijekovi. Omjer mogu učiniti lažno većim: beta blokatori, centralni alfa-2 agonisti, nesteroidni antireumatici, unos kalija, dijeta bogata solju, renalna insuficijencija, lutealna faza menstrualnog ciklusa. Do lažno nižeg omjera mogu dovesti: hipokalemija, neslana dijeta, dihidropiridinski kalcijski antagonisti, inhibitori enzima angiotenzin konvertaze, antagonisti angiotenzinskih receptora, diuretici, trudnoća, renovaskularna hipertenzija, maligna hipertenzija. Kada je RAP suprimiran kod bolesnika koji uzimaju inhibitore enzima angiotenzin konvertaze, antagoniste angiotenzinskih receptora i diuretike treba posumnjati na primarni hiperaldosteronizam. Međutim kod bolesnika s mjerljivim RAP-om ili niskim aldosteronom ne možemo isključiti primarni hiperaldosteronizam već bi navedene lijekove trebalo izostaviti i ponoviti određivanje aldosteron/RAP omjera. Kako promjena antihipertenzivne terapije može uzrokovati pogoršanje arterijske hipertenzije i ozbiljne posljedice kod bolesnika, ne preporuča se promjena ukoliko nije nužno (37). Nakon testa probira potrebno je učiniti potvrdni test, za što se koristi oralno opterećenje solju, test supresije fiziološkom otopinom, test supresije fludrokortizonom ili kaptoprilski test.

Kod trećine bolesnika s primarnim hiperaldosteronizmom se radi o adenomu, dok 2/3 bolesnika ima hiperplaziju nadbubrežnih žlijezdi. Prema većini autora, bolesnicima s primarnim hiperaldosteronizmom prije odluke o operativnom zahvatu potrebno je učiniti kateterizaciju adrenalnih vena kako bi se razlučila jednostrana od obostrane bolesti (66)..

### **1.7. Karcinomi kore nadbubrežne žlijezde**

Karcinomi kore nadbubrežne žlijezde su rijetki, ali agresivni tumori s godišnjom incidencijom od 0.7 do 2 bolesnika na milijun stanovnika (68, 69). Mogu se javiti u bilo kojoj dobi, no najčešće se nalaze kod djece do 5 godine života i u odraslih između 30 i 50 godine. Češći su kod žena. Karcinomi kore nadbubrežne žlijezde su funkcionalni u 17% do 79% slučajeva (68, 69), pri čemu se najčešće radi o Cushingovu sindromu. U 25% slučajeva je uz pojačanu sekreciju kortizola prisutna i hiperandrogenemija. Rjeđe se nalazi primarni hiperaldosteronizam te znakovi feminizacije muškaraca uslijed hiperprodukcije estrogena. Kod djevojčica se ovi



tumori mogu prezentirati virilizacijom. Nefunkcionalni karcinomi su veći pri dijagnozi i češće se dijagnosticiraju kao incidentalomi (70). Učestalost karcinoma kore nadbubrežne žlijezde kod bolesnika s incidentalomima nadbubrežne žlijezde iznosi 4 - 35% (13, 17, 27). U studiji Mantera i suradnika 4,6% bolesnika s incidentalomom nadbubrežne žlijezde (47 od 1004 bolesnika) imalo je karcinom kore nadbubrežne žlijezde (17), a slična je pojavnost nađena i u švedskoj populaciji u kojoj je karcinom kore nadbubrežne žlijezde nađen u 4% bolesnika s incidentalomom. U istom istraživanju u praćenju od 27-30 mjeseci nije nađen niti jedan novi karcinom među bolesnicima kod kojih je naknadno učinjena operacija zbog porasta tumora (27). U drugom istraživanju koje je obuhvaćalo 1790 bolesnika s incidentalomom njih 7,9% imalo je karcinom kore nadbubrežne žlijezde (71). Karcinomi su najčešće promjera većeg od 6 cm. Osnova liječenja je operativni zahvat s potpunom resekcijom tumora. Većina istraživanja iz ovog područja preporuča otvoreni zahvat kod tumora većih od 10 cm, dok se kod onih manjih od 10 cm neki zalažu za laparoskopsku metodu (68). Nakon operativnog zahvata preporuča se adjuvantno liječenje mitotanom ako tumor ima veliki rizik recidiva ( $Ki-67 > 10\%$ ). Za metastatske tumore preporučuje se primjena mitotana i kemoterapije po EDP protokolu (72). Kod tumora kod kojih je učinjena potpuna resekcija preporuča se radiološko praćenje svaka 3 mjeseca tijekom prve dvije godine, a kasnije u rjeđim intervalima do ukupno 10 godina.

### **1.8. Liječenje i praćenje bolesnika s incidentalomom nadbubrežne žlijezde**

Kod svih nefunkcionalnih incidentaloma nadbubrežne žlijezde koji su veći od 4 cm preporučuje se operativno liječenje, osim u slučaju jasnih dobroćudnih tvorbi kao što su ciste i mijelolipomi, dok tumore manje od 4 cm treba redovito laboratorijski i radiološki pratiti (37). Adrenalektomija je uvriježena metoda i kod svih funkcionalnih tumora (osim SCS) kao i tumora kod kojih je utvrđen porast veličine više od 1 cm. Kod bolesnika sa subkliničkim Cushingovim sindromom nije dokazano da je operativni zahvat povezan s kliničkim poboljšanjem te se isti uglavnom preporučuje za mlađe bolesnike i one s loše reguliranom šećernom bolesti, hipertenzijom i dislipidemijom. Kod odluke o operativnom zahvatu se uvijek treba uzeti u obzir i stav bolesnika. U praćenju bolesnika koji nisu operirani postoje nedoumice oko najprikladnijeg načina i učestalosti reevaluacije. Naime, poznato je da kod većine incidentaloma nadbubrežne žlijezde tijekom praćenja ne dolazi do morfoloških i

funkcionalnih promjena, no s druge strane praćenje je potrebno kako bi se uočio brzi porast tumora koji bi upućivao na mogućnost maligne lezije ili razvoj pojačane sekrecije nekog od hormona. U praćenju porasta tvorbi neki preporučuju učiniti samo jedan kontrolni CT ili MR unutar 6 mjeseci od pronalaska (3), dok drugi preporučuju radiološko praćenje jednom godišnje tijekom 4-5 godina (37, 22). Prema mišljenju Cawooda i suradnika vjerojatnost da tijekom praćenja nađemo karcinom kore nadbubrežne žlijezde je blizu 0% (28). Naime, potrebno je pratiti 3000 pacijenata da bi se dijagnosticirao 1 bolesnik s karcinomom kore nadbubrežne žlijezde kojem bi se karcinom otkrio u ranoj fazi kako bi mu preživljenje bilo 5 godina. S druge strane, zbog izloženosti zračenju uslijed primjene CT-a raste vjerojatnost razvoja sekundarne neoplazme, tako da je vjerojatnost smrti zbog izloženosti zračenju tijekom praćenja incidentaloma nadbubrežne žlijezde 1 na 2333 bolesnika (21).

Daljnje nedoumice odnose se na učestalost progresije subkliničkog Cushingovog sindroma u pravi Cushingov sindrom, kao i vjerojatnost razvoja subkliničkog Cushingovog sindroma u bolesnika kod kojih prvotnom evaluacijom isti nije pronađen. U istraživanju Barzona i suradnika kumulativni rizik razvoja subkliničkog Cushingovog sindroma je bio 3,8% nakon godinu dana i 6,6% nakon 5 godina, dok je u bolesnika sa subkliničkim Cushingovim sindromom rizik za razvoj pravog Cushingovog sindroma bio 12,5% nakon godine dana i 26% nakon 5 godina (73). Drugim istraživanjima iz ovog područja utvrđen je sličan rizik razvoja subkliničkog Cushingovog sindroma, no vjerojatnost razvoja manifestnog Cushingovog sindroma bila je zanemariva, štoviše u većini istraživanja je zabilježen i određeni broj bolesnika kod kojih je došlo do spontane normalizacije nalaza (74-76). U niti jednom istraživanju nije utvrđen razvoj primarnog hiperaldosteronizma tijekom praćenja pa stoga nije potrebno ponavljati nalaze aldosterona i renina ukoliko je na prvoj evaluaciji isključen primarni hiperaldosteronizam.

## **1.1. Svrha rada**

Usprkos brojnim istraživanjima u ovom području čitav niz pitanja je ostao neriješen: kod koliko bolesnika će tijekom praćenja doći do razvoja zloćudnih ili funkcionalnih tumora, koliko često treba ponavljati radiološke i biokemijske pretrage te kada je sigurno prekinuti praćenje. Svrha ovog rada je ispitati trenutno važeće smjernice za dijagnostiku i terapiju bolesnika s incidentalomom nadbubrežne žlijezde te donijeti prijedlog promjena važećim smjernicama.

## **2. HIPOTEZE**

1. Većina nesekretornih incidentaloma nadbubrežne žlijezde tijekom vremena ne mijenja svoja hormonska i klinička obilježja.
2. Učestalost metaboličkog sindroma veća je u bolesnika sa subkliničkim Cushingovim sindromom u usporedbi s bolesnicima koji imaju nefunkcionalne tumore.

### **3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA**

#### **3.1. Glavni ciljevi**

1. analizirati hormonska i klinička obilježja incidentaloma nadbubrežne žlijezde te njihovu dinamiku tijekom praćenja u razdoblju od 2 godine.
2. testirati postojeći terapijski i dijagnostički postupnik za bolesnike s incidentalomom nadbubrežne žlijezde.

#### **3.2. Sporedni ciljevi**

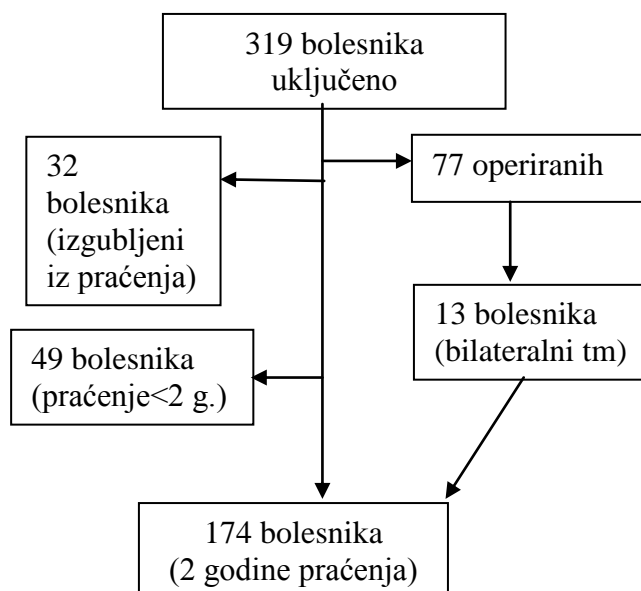
1. odrediti učestalost subkliničkog Cushingovog sindroma, aldosteronoma i feokromocitoma kod bolesnika s incidentalomom nadbubrežne žlijezde.
2. analizirati povezanost kliničkih i hormonskih obilježja s patohistološkom dijagnozom.
3. analizirati parametre metaboličkog sindroma kod bolesnika sa subkliničkim Cushingovim sindromom i nefunkcionalnim tumorima nadbubrežne žlijezde kao i promjene metaboličkih parametara nakon operativnog zahvata.

## 4. ISPITANICI I METODE ISTRAŽIVANJA

### 4.1. Ispitanici

U ovo prospektivno istraživanje koje je trajalo od 1.1.2007. do 1.6.2013. godine je uključeno 319 bolesnika s incidentalomom nadbubrežne žlijezde promjera većeg od 1 cm. Bolesnici su praćeni kroz dvije godine, a praćenje je uključivalo 3 posjete: na početku istraživanja, nakon 6 mjeseci te nakon dvije godine. Iz praćenja smo izgubili 32 bolesnika (10%) , od kojih je njih 10 (3,1%) učinilo samo prvu vizitu, dok je ostalih 22 (6,9%) učinilo prvi pregled i kontrolu nakon 6 mjeseci. Kod 49 (15,4%) bolesnika je praćenje trajalo kraće od dvije godine jer su u ispitivanje uključeni iza lipnja 2012. godine. Od 77 bolesnika kod kojih je učinjena adrenalektomija, njih 13 je imalo obostrane tumore pa su uključeni u grupu koja je praćena dvije godine. Ukupno je 174 ispitanika praćeno kroz 2 godine. Tijek studije je prikazan u slici br.1.

Svim ispitanicima su uzeti anamnestički podaci, učinjen klinički pregled s mjerenjem arterijskog tlaka, izmjereni visina i tjelesna masa i opseg struka na početku istraživanja te nakon dvije godine. Bolesnici kod kojih je tumor bio veći od 4 cm ili su imali hormonski aktivan tumor ili je izgled tumora na MSCT-u ili MR pobudio sumnju na zloćudnu bolest su bili podvrgnuti operativnom zahvatu. Istraživanje je provedeno u Zavodu za endokrinologiju, Klinike za unutrašnje bolesti KBC Zagreb i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Odobreno je od strane Etičkog povjerenstva KBC Zagreb kao i od strane Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Bolesnici su prije uključivanja u istraživanje potpisali informirani pristanak.



Slika br.1 Prikaz tijeka studije

#### 4.2. Uključni i isključni kriteriji

U istraživanje su uključeni bolesnici s tumorom nadbubrežne žlijezde ako su im dijagnostičke pretrage učinjene iz razloga nevezanog za problematiku nadbubrežne žlijezde. Ispitanici kod kojih je dijagnostička obrada učinjena zbog kliničke sumnje na tumor nadbubrežne žlijezde su isključeni iz istraživanja. Iz istraživanja su isključeni i bolesnici kojima je tumor nadbubrežne žlijezde nađen tijekom praćenja maligne bolesti. Jedanaest bolesnika uključenih u istraživanje je imalo malignu bolest u anamnezi, međutim prije više od 10 godina, a kako se radilo o solidnim tumorima smatrani su izliječenima te su uključeni u istraživanje.

#### 4.3. Biokemijske analize

Na početku istraživanja je ispitanicima u 8 sati ujutro natašte (12 sati) izvađeno 10 ml krvi iz koje su komercijalnim dijagnostičkim testovima određeni: glukoza u plazmi (GUP), glikirani hemoglobin (HbA1c) kod dijabetičara, kalij kod bolesnika s hipertenzijom, kolesterol, trigliceridi, lipoproteini velike gustoće (engl. HDL), lipoproteini male gustoće (engl. LDL). Navedene pretrage su ponovljene kod svih bolesnika nakon 2 godine, a kod onih podvrgnutih operativnom zahvatu zbog SCS 3-6 mjeseci nakon adrenalektomije.

U analizama su korištene standardne preporučene biokemijske metode, automatizirane ili pouluautomatizirane provedene prema uputi proizvođača, uz primjenu pravila dobre laboratorijske prakse. Za određivanje koncentracije GUP, kolesterola i triglicerida korištena je fotometrija (Roche Diagnostics, Mannheim, Njemačka), HbA1c u punoj krvi je određen imunoturbidimetrijom (Roche Diagnostics, Mannheim, Njemačka), kalij je određen indirektnom potencijometrijom, za određivanje HDL i LDL korištena je homogena enzimaska metoda (Roche Diagnostics, Mannheim, Njemačka).

### **Analize hormona**

Na početku istraživanja je ispitanicima u 8 sati natašte uzet uzorak od 10 ml krvi iz koje su komercijalnim dijagnostičkim testovima određeni: koncentracija kortizola, adrenokortikotropina (ACTH), inzulina. Kod bolesnika s hipertenzijom određeni su reninska aktivnost plazme (RAP) i aldosteron. U 24h urinu svim bolesnicima je izmjerena količina slobodnog kortizola, metanefrina i normetanefrina. Testovi su ponovljeni nakon dvije godine i 3-6 mjeseci nakon operativnog zahvata.

Kod bolesnika sa kliničkom slikom hiperandrogenemije je određena koncentracija dehidroepiandrosteron sulfata (DHEA-S), androstendiona, 17-hidroksiprogesterona (17-OHP), ukupni testosteron.

Hormoni su određivani preporučenim standardnim metodama prema pravilima dobre laboratorijske prakse i uputama proizvođača. Za određivanje koncentracije kortizola u serumu i količine kortizola u urinu, ACTH, inzulina i DHEAs korištena je elektrokemiluminescencija (ECLIA, Roche Diagnostics, Mannheim, Njemačka). Aldosteron i RAP su određeni korištenjem radioimunoeseja (RIA, Sorin Biomedica, Italija). Androstendion, 17-OHP i testosteron su određeni enzimimunokemijskom metodom (ELISA, Ortho Clinical Diagnostics, Johnson & Johnson Amersham, Velika Britanija). Za određivanje metanefrina i normetanefrina korištena je tekućinska kromatografija visoke djelotvornosti, (HPLC, Chromsystem, Grafelfing, Njemačka).



## **Endokrinološki testovi**

### Prekonoćni deksametazonski test

Svim ispitanicima je ujutro u 8h izvađeno 5 ml krvi za određivanje kortizola, nakon što su večer ranije u 23h popili 1 mg deksametazona. Test je učinjen na početku istraživanja te nakon dvije godine, odnosno 3-6 mjeseci nakon operativnog zahvata kod bolesnika sa subkliničkim Cushingovim sindromom (SCS).

### Test supresije aldosterona fiziološkom otopinom

Ispitanicima s incidentalomom nadbubrežne žlijezde i hipertenzijom te omjerom aldosterona i reninske aktivnosti plazme  $>30$  je učinjen test supresije aldosterona fiziološkom otopinom. Bolesnici su od 8 do 12 sati u ležećem položaju primili intravenozno 2 L 0.9% fiziološke otopine i nakon toga je izvađena krv za određivanje aldosterona.

### Test stimulacije sa sintetskim ACTH

Ispitanici su ujutro u 8h primili 250  $\mu$ g Synacthena (sintetski ACTH) intravenski. Po 5 ml krvi za određivanje kortizola i 17-OHP je izvađeno neposredno prije primjene Synacthena, te nakon 30 i 60 minuta. Test je učinjen na početku istraživanja te 3-6 mjeseci nakon operativnog zahvata kod 20 bolesnika sa subkliničkim Cushingovim sindromom i 20 bolesnika s nefunkcionalnim adenomima.

## **4.4. Radiološke metode**

MSCT nadbubrežnih žlijezda bez kontrasta je učinjen, u skladu s ustaljenom kliničkom praksom na početku istraživanja, 6 mjeseci nakon inicijalnog MSCT-a, te potom nakon 2 godine. U bolesnika kojima je incidentalom nadbubrežne žlijezde dijagnosticiran ultrazvukom trbuha, dijagnoza je početku istraživanja potvrđena MSCT-om. U praćenju veličine tumora je kod 34 bolesnika nakon 6 mjeseci i kod 47 bolesnika nakon 2 godine umjesto MSCT-a korišten MR nadbubrežnih žlijezdi. Korištena su dva MSCT uređaja: 1. SIEMENS Somatom Sensation 40 i 2. GEMS

LightSpeed Ultra i dva MR uređaja: 1. SIEMENS Symphony Maestro Class 1.5T i 2. SIEMENS Magnetom Avanto 1.5T.

#### **4.5. Kriteriji za dijagnozu pojedinih bolesti**

##### 4.5.1 Subklinički Cushingov sindrom

Dijagnoza subkliničkog Cushingovog sindroma postavljena je na temelju koncentracije kortizola u prekonocnom deksametazomskom testu (1 mg) > 82.8 nmol/l te jednog dodatnog kriterija između sljedeća dva: povišen slobodni kortizol u 24h urinu (>379 nmol/24 h) i/ili suprimiran ACTH (<2.2 pmol/l) (22).

##### 4.5.2. Primarni hiperaldosteronizam

Dijagnoza primarnog hiperaldosteronizma je postavljena na temelju koncentracije aldosterona u serumu u testu supresije fiziološkom otopinom > 277 pmol/L (66).

##### 4.5.3. Feokromocitom

Dijagnoza feokromocitoma je postavljena na temelju povišenih vrijednosti metanefrina i normetanefrina u urinu (najmanje 2x iznad gornje granice normale, referentne vrijednosti: metanefrini u urinu <1,52 umol/dU, kod hipertenzije <2,0 umol/dU, normetanefrini u urinu <1,95 umol/dU, kod hipertenzije < 4,4 umol/dU) i tipičnog nalaza MSCT-a ( HJ>10 i centralna nekroza) (62).

##### 4.5.4. Metabolički sindrom

Dijagnoza metaboličkog sindroma je postavljena na temelju preporuka IDF-a i AHA/NHLBI (51) prema kojima moraju biti pozitivna tri od sljedećih kriterija: povećan opseg struka (specifično za pojedine populacije), povišena koncentracija triglicerida  $\geq 1,7$  mmol/L (ili liječenje hipertrigliceridemije lijekovima), snižena koncentracija HDL-a < 1,0 mmol/L (muškarci) te < 1,3 mmol/L (žene), povišen arterijski tlak (ili terapija antihipertenzivima): sistolički  $\geq 130$  mmHg i/ili dijastolički  $\geq 85$  mmHg, povišena koncentracija glukoze natašte  $\geq 5,6$  mmol/L (ili liječenje hiperglikemije lijekovima).

##### 4.5.5. Hipertenzija

Kriterij za dijagnozu hipertenzije bio je sistolički tlak >140 mmHg i/ili dijastolički tlak >90 mmHg i/ili korištenje antihipertenzivnih lijekova.

#### 4.5.6. Dijabetes melitus/intolerancija glukoze

Dijabetes melitus je definiran prema ADA kriterijima kao povišena razina glukoze u plazmi iznad 11,1 mmol/L uz prisutne simptome (poliurija, polidipsija, neobjašnjiv gubitak na tjelesnoj masi) i/ili glukoza u plazmi natašte veća od 7 mmol/L i/ili glukoza u OGTT-u nakon 2 sata veća od 11,1 mmol/L i/ili HbA1c veći od 6,5%. Pod intolerancijom glukoze su podrazumijevane dvije kategorije: intolerancija glukoze natašte (glukoza natašte od 5,6 do 6,9 mmol/L) i intolerancija glukoze u oralnom testu opterećenja glukozom u kojem je glukoza nakon 2 sata od 7,8 do 11 mol/L. Za procjenu izulinske rezistencije korišten je HOMA indeks, koji izračunat na temelju formule:  $(\text{glukoza} \times \text{inzulin})/22,5$ , vrijednost iznad 2,5 je smatrana inzulinskom rezistencijom.

#### 4.5.7. Dislipidemija

Dislipidemija je definirana kao snižena koncentracija HDL kolesterola (<1,03 mmol/L za muškarce i <1,29 mmol/l za žene) ili uzimanje lijekova za aterogenu dislipidemiju ili povišena koncentracija triglicerida ( $\geq 1,69$  mmol/l) ili uzimanje lijekova za hipertrigliceridemiju.

#### 4.5.8. Osteoporozna

Osteoporozna je definirana kao mineralna gustoća kosti manja od 2.5 standardne devijacije od prosječne mineralne gustoće kosti u mladih i zdravih ljudi (T-score <-2,5) u području L1-L4 i /ili „femoral neck“ i/ili „total hip“.

#### 4.5.9. Debljina

Debljina je prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (SZO) definirana kao indeks tjelesne mase (ITM)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, dok je prekomjerna tjelesna masa ITM od 25,00 kg/m<sup>2</sup> do 29,99 kg/m<sup>2</sup>.

#### 4.6. Statistička obrada podataka

Podaci su analizirani deskriptivnom statistikom. Za ispitivanje normalnosti distribucije podataka korišten je Kolmogorov-Smirnov test. Podaci su prikazani kao median (raspon) kada nije bila prisutna normalna distribucija, a kao srednja vrijednost i standardna devijacija kada je bila prisutna normalna distribucija. Za statističku analizu međuovisnosti pojedinih parametara korišteni su statistički programi za računala uz primjenu prikladnih neparametrijskih (za podatke koji ne pokazuju normalnu distribuciju) i parametrijskih metoda. Za usporedbu između grupa podataka korišteni su Student t-test i Mann-Whitney test za numeričke varijable i Chi-square test za kategoričke varijable. Za analizu ponavljanih uzoraka korišteni su Wilcoxonov i Friedmanov test, a logistička regresija je korištena za analizu povezanosti pojedinih kliničkih, biokemijskih i patohistoloških parametara s dijagnozom karcinoma nadbubrežne žlijezde i ishodima liječenja. ROC analiza upotrijebljena je za određivanje osjetljivosti i specifičnosti HJ i veličine tumora u predikciji dijagnoze karcinoma, feokromocitoma i metastaza u nadbubrežnu žlijezdu kao i za određivanje osjetljivosti i specifičnosti prijelomne vrijednosti kortizola u prekonocnom deksametazonskom testu za dijagnozu subklinikog Cushingovog sindroma.

Razina statističke značajnosti ( $p$ ) je postavljena na  $p < 0,05$ . Podaci su analizirani upotrebom programske podrške SPSS, ver. 15.0. Za analizu specifičnosti i osjetljivosti, uz izračun 95% intervala pouzdanosti, korišten je program MedCalc ver. 14.12.0 ([www.medcalc.org/calc/diagnostic\\_test.php](http://www.medcalc.org/calc/diagnostic_test.php)).

## 5. REZULTATI

### 5.1. Kliničke i demografske značajke ispitanika

Ispitivanje je obuhvatilo 319 bolesnika s 390 tumora (71 bolesnik je imao obostrane tumore). Medijan dobi ispitanika je bio 58,2 godina, a 65,2% ispitanika su bile žene. Medijan indeksa tjelesne mase ispitanika je bio 28,9 kg/m<sup>2</sup>, a 28,8% bolesnika je bilo pretilo. Incidentalomi su se u 45,5% bolesnika nalazili na lijevoj strani, na desnoj strani u 32,3%, a 22,2% bolesnika je imalo obostrane tumore. Medijan veličine svih tumora je bio 25 mm, 22,3% bolesnika je imalo funkcionalan tumor, a 24,1% bolesnika je operirano. Karakteristike bolesnika su prikazane u tablici 1, a učestalost pojedinih kliničkih dijagnoza u tablici 2. Od funkcionalnih tumora najčešći je bio SCS koji je bio prisutan u 36 bolesnika, zatim feokromocitom u 17 bolesnika, te primarni hiperaldosteronizam koji je imalo 12 bolesnika. Operirani bolesnici su bili značajno mlađi (55(25-78) prema 59,8(32,3-86),  $p=0,002$ ) te su imali značajno veće tumore (58,5(16-176) prema 24(10-55),  $p=0,000$ ). Najčešći razlozi za radiološku evaluaciju kojom je dijagnosticiran tumor nadbubrežne žlijezde su bili bolovi u trbuhu, nefrokolike, kolecistolitijaza te sistematski pregledi (tablica 3). Čak 69,3% bolesnika je imalo hipertenziju, 44,2% bolesnika je imalo dislipidemiju, a 17,6% ih je imalo dijabetes. Nije nađena statistički značajna razlika u učestalosti komorbiditeta između operiranih i neoperiranih bolesnika te onih s funkcionalnim i nefunkcionalnim tumorim. Podaci o komorbiditetima su prikazani u tablici 4.

**Tablica 1. Opće karakteristike bolesnika s incidentalomima**

N	319
Dob(godine)*	58(25-86)
Spol (M/Ž)	111/208
ITM (kg/m2)*	28,9(17,4-56)
Broj tumora	390
Strana (lijeva/desna/obostrani)	145/103/71
Način dijagnoze (CT/MR)	(321/1)
Veličina tumora (mm)*	25(10-176)
Operirani bolesnici	77 (24,1%)

\*Podaci su prikazani kao median(raspon)

M=muško, Ž= žensko, ITM= indeks tjelesne mase

**Tablica 2. Prikaz ispitanika prema dijagnozama**

	<b>N (%)</b>
<b>Nefunkcionalni adenomi</b>	<b>231 (72,4)</b>
<b>Funkcionalni adenomi/hiperplazija</b>	<b>46 (14,4)</b>
SCS	33 (10,3)
PHA	12 (3,8)
Hiperandrogenemija	1 (0,3)
<b>Feokromocitom</b>	<b>17 (5,3)</b>
<b>Karcinom</b>	<b>11 (3,4)</b>
Funkcionalni	5 (1,6)
Nefunkcionalni	6 (1,8)
<b>Ostali dobroćudni tumori</b>	<b>10 (3,1)</b>
Mijelolipom	3(0,9)
Funkcionalni (SCS)	1(0,3)
Nefunkcionalni	2(0,6)
Hemangiom	3(0,9)
Funkcionalni (SCS)	2 (0,6)
Nefunkcionalni	1(0,3)
Ciste	3(0,9)
Lipom	1(0,3)
<b>Ostali zloćudni tumori</b>	<b>4 (1,2)</b>
EGIST	1(0,3)
Metastaze	3(0,9)
<b>UKUPNO</b>	<b>319</b>

SCS= subklinički Cushingov sindrom, PHA= primarni hiperaldosteronizam, EGIST= ekstragastrointestinalni stromalni tumor

**Tablica 3. Učestalost indikacija za radiološku evaluaciju**

<b>Indikacije</b>	<b>Broj bolesnika (%)</b>
Bol u trbuhu	68 (21,3)
Bolovi u lumbalnoj regiji	22 (6,9)
Nefrokolike, nefrološka i urološka obrada	65 (20,4)
Gastroenterološka obrada, kolecistolitijaza	65 (20,4)
Abdominalna infekcija	20 (6,3)
Preventivni pregledi (sistematski-učinjen UZV)	34(10,7)
Pulmološka obrada	11 (3,4)
Ginekološka obrada	4 (1,3)
Drugi razlozi	31 (9,8)
<b>Ukupno</b>	<b>319 (100)</b>

**Tablica 4. Učestalost pojedinih komorbiditeta u različitim skupinama ispitanika**

	Svi N=319	Operirani bolesnici N=77	Funkcionalni tumori N=71	P *(operirani prema neoperirani)	P*(funkcionalni tumori prema nefunkcionalni)
DM (%)	56 (17,6)	16 (20,8)	14 (19,7)	NS	NS
Intolerancija glukoze(%)	33 (10,3)	3 (3,9)	2 (2,8)	NS	NS
CVI(%)	6 (1,9)	2 (2,6)	1 (1,4)	NS	NS
Maligna bolest(%)	13 (4,1)	3 (3,9)	2 (2,8)	NS	NS
Osteoporoza(%)	20 (6,3)	5 (6,5)	2 (2,8)	NS	NS
Dislipidemija(%)	141 (44,2)	33 (42,9)	31 (43,7)	NS	NS
Arterijska hipertenzija(%)	221 (69,3)	53 (68,8)	51 (71,8)	NS	NS

DM= diabetes melitus, CVI= cerebrovaskularni inzult



## 5.2. Prikaz bolesnika s obostranim tumorima

Obostrane tumore nadbubrežnih žlijezdi je imao 71 bolesnik. Od njih je dvoje bolesnika imalo primarni hiperaldosteronizam, 15 bolesnika SCS, jedna bolesnica je imala feokromocitom, dok su ostali bolesnici (N=53) imali nefunkcionalne tumore. Kod 13 bolesnika s obostranim tumorima je operiran veći tumor. Kod 9 bolesnika se radilo o SCS, a 1 bolesnica je imala feokromocitom, dok su 3 bolesnika imali nefunkcionalan tumor. Učestalost SCS je bila značajno veća kod bolesnika s obostranim tumorima u usporedbi s bolesnicima s jednostranim tumorima. Karakteristike bolesnika s obostranim tumorima nadbubrežnih žlijezdi i usporedba s bolesnicima s jednostranim tumorima su prikazane u Tablici 5.

**Tablica 5. Usporedba demografskih i kliničkih karakteristika te komorbiditeta kod bolesnika s jednostranim i obostranim tumorima**

	Obostrani tumori N=71	Jednostrani tumori N=248	p
DOB(godine)*	56,8(39,1-81,3)	59(25-86)	NS
Spol(Ž/M)	52/19	156/92	NS
Veličina većeg tumora*	28,5(10-70)	26,5(10-176)	NS
ITM*	30,5(18-41,5)	28(17,4-56)	0,048
Hipertenzija (%)	52(73,2)	169(68,1)	NS
Dijabetes (%)	9(12,7)	47(18,9)	NS
Dislipidemija (%)	28(39,4)	113(45,6)	NS
Osteoporoza (%)	3(4,2)	17(6,8)	NS
Funkcionalni (%)	18(25,3)	53(21,4)	NS
SCS(%)	15(21,1)	21(8,4)	<0,001
Operirani (%)	13(18,3)	64(25,8)	NS

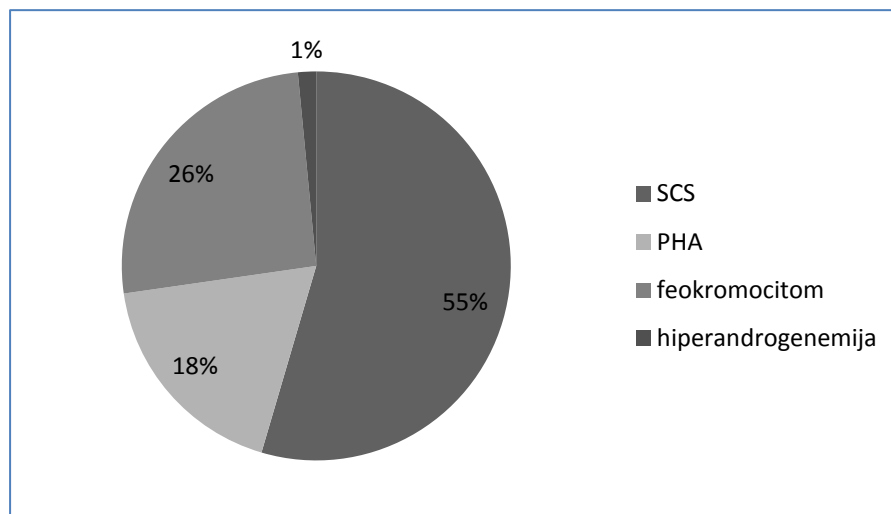
\*Podaci su prikazani kao median(raspon)

ITM= indeks tjelesne mase, SCS= subklinički Cushingov sindrom

### 5.3. Raspodjela funkcionalnih dobroćudnih tumora prema sekreciji hormona

Funkcionalni dobroćudni tumori su nađeni kod 66 bolesnika (slika 2). Ukupno je 36 bolesnika imalo SCS, 17 bolesnika feokromocitom, 12 bolesnika PHA i jedna bolesnica hiperandrogenemiju. Kod dvoje bolesnika sa SCS je patohistološka dijagnoza bio hemangiom, a kod jednog bolesnika mijelolipom. Bolesnica s hiperandrogenemijom je imala 28 godina, ITM 19,8 kg/m<sup>2</sup>, veličina tumora je bila 50 mm, ukupni testosteron je bio 16 nmol/l, androstendion 24.6 nmol/L, dok su DHEAs i 17OHP bili unutar referentnog raspona, nije imala komorbiditeta. Funkcionalni adenomi su bili značajno veći od nefunkcionalnih (39,5(10-72) prema 25,5(10-61),  $p < 0.001$ ). U tablici br. 6 su prikazane karakteristike bolesnika s funkcionalnim tumorima. Bolesnici sa SCS su imali statistički značajno veće tumore od bolesnika s PHA ( $p < 0,001$ ), dok u drugim kliničkim parametrima i učestalosti komorbiditeta nije bilo razlike između ove dvije skupine ispitanika.

**Slika 2. Raspodjela funkcionalnih dobroćudnih tumora prema sekreciji hormona (N=66)**



SCS= subklinički Cushingov sindrom, PHA= primarni hiperaldosteronizam

**Tablica 6. Karakteristike bolesnika s funkcionalnim tumorima**

	SCS	PHA
N=48	36	12
Dob (godine)	57(38-76)	64(47-73)
Spol (Ž/M)	27/9	10/2
ITM (kg/m <sup>2</sup> )*	31,5(18-56)	29,45(22,6-42,1)
Broj tumora	50	14
Strana (lijeva/desna/obostrani)	11/11/14	9/1/2
Veličina tumora (mm)*	44(17-72)	18,5(10-42)
Operirani bolesnici	22	5
HJ ≤10	32	9
Art Hipertenzija	26	12
Dislipidemija	16	7
Dijabetes	5	4
Osteoporoza	3	0
CVI	1	0

Podaci su prikazani kao median(raspon); p<0,001\*

SCS= subklinički Cushingov sindrom, PHA= primarni hiperaldosteronizam, ITM= indeks tjelesne mase, HJ= Hounsfieldove jedinice, CVI= cerebrovaskularni inzult

#### **5.4. Karakteristike bolesnika s nefunkcionalnim tumorima**

Ukupno je 248 bolesnika imalo nefunkcionalne tumore. U 231 bolesnika se radilo o nefunkcionalnim adenomima, šest bolesnika je imalo karcinom kore nadbubrežne žlijezde, a kod tri bolesnika radilo se o metastazi (kolangiokarcinom, GIST i karcinomu nepoznatog primarnog porijekla), u jedne bolesnice se radilo o EGIST-u, tri bolesnice su imale ciste, jedna bolesnica lipom, dvoje bolesnika mijelolipom i jedna bolesnica hemangiom.

Uspoređene su kliničke i demografske karakteristika između bolesnika s nefunkcionalnim dobroćudnim tumorima, funkcionalnim adenomima, feokromocitomima i karcinomima. Nađena je statistički značajna razlika u dobi između nefunkcionalnih dobroćudnih tumora i feokromocitoma, nefunkcionalnih dobroćudnih tumora i feokromocitoma te funkcionalnih adenoma i karcinoma. Također je nađena značajna razlika u indeksu tjelesne mase između nefunkcionalnih dobroćudnih tumora i feokromocitoma, nefunkcionalnih dobroćudnih tumora i karcinoma, funkcionalnih adenoma i feokromocitoma i funkcionalnih adenoma i karcinoma. Značajna razlika u veličini tumora nađena je između svih promatranih grupa ispitanika. Također je bila prisutna statistički značajna razlika između grupa u broju operiranih bolesnika. Bolesnici s karcinomom nadbubrežne žlijezde su bili mlađi, imali su veće tumore te su imali niži ITM od ostalih promatranih grupa bolesnika (tablica 7).

**Tablica 7. Usporedba demografskih i kliničkih karakteristika bolesnika s nefunkcionalnim tumorima (A), funkcionalnim adenomima (B), feokromocitomima (C) i karcinomima (D)**

	A	B	C	D	p
N	242	46	17	11	/
Dob*	59 (29-86)	57 (28-76)	50,4 (26,3-68,4)	42,3 (25-74,2)	A-B NS, A-C 0,027, A-D 0,013, B-C NS, B-D 0,036, C-D NS
Spol (Ž/M)	157/91	36/10	10/7	7/4	/
ITM (kg/m <sup>2</sup> )*	29,3 (17,4-51,9)	31,3 (18-56)	25,6 (18,7-29,3)	22,4 (18,1-32)	A-B NS, A-C 0,01, A-D 0,013, B-C 0,005, B-D 0,002, C-D NS
Veličina tumora (mm)*	25 (10-120)	39,5 (10-72)	55 (16-90)	75 (45-176)	A-B <0,001, A-C <0,001, A-D <0,001, B-C 0,013, B-D <0,001, C-D 0,043
Operirani bolesnici	27	25	17	11	<0,01
HU ≤10	191	40	0	0	/

\*podaci su prikazani kao median(raspon)

ITM= indeks tjelesne mase, HJ= Hounsfieldove jedinice

## 5.5. Demografske i kliničke karakteristike operiranih bolesnika

Operirano je 77 bolesnika, od čega ih je 17 imalo feokromocitom, 11 karcinom kore nadbubrežne žlijezde, 22 SCS, 1 hiperandrogenemiju, 21 nefunkcionalni tumor, a 5 PHA. Od 22 bolesnika sa SCS 15 je imalo adenom kore nadbubrežne žlijezde, 2 hiperplaziju kore nadbubrežne žlijezde, 2 makronodularnu hiperplaziju nadbubrežnih žlijezda, 2 hemangiom, 1 mijelolipom.

Indikacije za adrenalektomiju su kod 13 bolesnika bile radiološke karakteristike netipične za adenom (visoki koeficijenti apsorpcije, inhomogenost, nepravilni rubovi, invazivnost), kod 21 bolesnika veličina tumora iznad 4 cm, a kod 43 bolesnika se radilo o funkcionalnim tumorima. Od 77 operiranih bolesnika, njih 11 je operirano otvorenim pristupom, dok su ostali operirani laparoskopski. Od bolesnika s adrenokortikalnim karcinomom, njih 7 je operirano otvorenim pristupom, dok su 4 bolesnika operirana laparoskopski, nije bilo razlike u ishodu ovisno o operativnom pristupu.

Karakteristike operiranih bolesnika prema patohistološkim dijagnozama su prikazane u tablici 8. U skupini ostalih su uključena 3 bolesnika s hemangiomom, 3 s mijelolipomom, 2 bolesnice s cistama nadbubrežnih žlijezdi i jedna bolesnica s EGIST-om. Adenomi su bili statistički značajno manji od karcinoma ( $p < 0,001$ ), feokromocitoma ( $p = 0,021$ ) i ostalih tumora ( $p = 0,006$ ).

**Tablica 8. Karakteristike operiranih bolesnika prema patohistološkim dijagnozama**

	Adenom/ hiperplazija	Karcinom	Metastaza	Feokromocitom	Ostali
Broj bolesnika	37	11	3	17	9
Dob (godine)*	56 (28-71)	42,3 (25-74,2)	65,5 (56,9-78,2)	50,4 (26,3-68,4)	59,7 (40,2-73)
Veličina (mm)*	45 (27-72)	75 (45-176)	50 (49-110)	55 (16-90)	70 (39-120)
Spol (Ž/M)	28/8	7/4	1/2	10/7	6/3
Funkcionalni tumori	25	5	0	17	3
HJ ≤10	28	0	0	0	5

\*podaci su prikazani kao median(raspon)

HJ= Hounsfieldove jedinice

Upotrebom logističke regresije analizirani su dob, spol i veličina tumora kao prediktori za dijagnozu adrenokortikalnog karcinoma te je dobivena značajna povezanost dobi ( $r = 0,938$ ;  $p=0,043$ ; C.I. 0,881-0,998) i veličine tumora ( $r = 1,056$ ;  $p=0,002$ ; C.I. 1,022-1,093), odnosno bolesnici s adrenokortikalnim karcinomom su bili mlađi i imali su veći promjer tumora. Koristeći ROC krivulju za analizu osjetljivosti i specifičnosti, najveća osjetljivost za postavljanje dijagnoze karcinoma kore nadbubrežne žlijezde postignuta je kod veličine tumora od 60 mm (tablica 9.), AUC 0,678 ( $p=0,042$ , C.I. 0,595-0,760).

**Tablica 9. Prediktivna vrijednost veličine tumora u razlikovanju karcinoma kore nadbubrežne žlijezde od adenoma**

Veličina tumora (mm)	Osjetljivost (%)	Specifičnost (%)
40	85,3	46,7
50	93,3	35
60	97,9	26,7

#### **5.5.1. Kliničke karakteristike bolesnika s feokromocitomom**

Kod jednog bolesnika s feokromocitomom se radilo o „silent“ tumoru dok su ostali bolesnici imali hormonski aktivne tumore. Svi tumori su imali koeficijente apsorpcije veće od 10 HJ, median HJ je bio 35,9(17-75). Hipertenziju je imalo 9 bolesnika (52.9%).

#### **5.5.2. Kliničke karakteristike bolesnika s karcinomom**

Od 11 bolesnika s karcinomom kore nadbubrežne žlijezde, kod njih 5 se radilo o funkcionalnom tumoru. Dva bolesnika su imala kombinaciju SCS i hiperandrogenemije (povišen 17-OHP, DHEAs, testosteron), jedan bolesnik hiperandrogenemiju (povišen DHEAs), jedna bolesnica je imala PHA, a jedan bolesnik pojačano lučenje 17-OHP. Od komorbiditeta su dislipidemiju imala 2 bolesnika, hipertenziju 8 bolesnika, dok je dijabetes imala jedna bolesnica. Prema TNM klasifikaciji jedna je bolesnica bila u prvom stadiju, 6 bolesnika u drugom, dok su 4 bolesnika bila u trećem stadiju bolesti. Proliferacijski indeks Ki-67 je kod 8 bolesnika bio iznad 10%.



## 5.6. Metabolički i hormonski parametri u bolesnika sa SCS

Svi bolesnici sa SCS su imali izostanak supresije kortizola u prekonocnom deksametazonskom testu (1 mg), niska koncentracija ACTH je dokazana u 94,4% bolesnika, dok je 25% bolesnika imalo povišenu količinu slobodnog kortizola u 24h urinu (tablica 10.).

Usporedbom metaboličkih parametara kod bolesnika sa SCS i onih sa NFA nađeno je da su bolesnici sa SCS imali značajno veću tjelesnu masu i ITM ( $p=0,019$ ), veće tumore ( $p<0,001$ ), značajno veću učestalost metaboličkog sindroma ( $\chi^2=11,68$ ,  $p=0,001$ ). U ostalim promatranim metaboličkim parametrima nije bilo statistički značajne razlike između ove dvije skupine bolesnika (tablica 11.).

Od 36 bolesnika sa SCS, kod njih 22 je učinjena jednostrana adrenalektomija. Kod preostalih 14 bolesnika operacija nije učinjena jer nisu imali značajnih komorbiditeta koji su posljedica autonomne sekrecije kortizola i/ili nisu bili skloni operativnom zahvatu. Nakon operativnog zahvata je došlo do značajnog sniženja koncentracije kortizola u prekonocnom deksametazonskom testu, slobodnog kortizola u urinu, a povišenja koncentracije ACTH (tablica 12.). Operirani bolesnici su imali značajno veće tumore i više komorbiditeta od onih kod kojih nije učinjen operativni zahvat, međutim statistički značajna je razlika nađena jedino u učestalosti hipertenzije (tablica 13.).

Bolesnici su nakon adrenalektomije imali značajno manju tjelesnu masu, niži ITM (Tablica 14.). Kod svih bolesnika je došlo do bolje regulacije arterijskog tlaka, a kod njih 4 do njegove potpune normalizacije.

**Tablica 10. Poremećaj osovine hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda kod bolesnika sa SCS (N=36)**

Hormonski test	N (%)
Nizak ACTH (pmol/L)	34 (94,4)
Izostanak supresije kortizola u deksametazonskom testu (1 mg)	36(100)
Povišen kortizol dU (nmol/dU)	9(25)

SCS= subklinički Cushingov sindrom, ACTH= kortikotropni hormon

**Tablica 11. Usporedba kliničkih i metaboličkih parametara kod bolesnika sa subkliničkim Cushingovim sindromom (SCS) i nefunkcionalnim adenomima (NFA)**

	SCS (N=36)	NFA (N=231)	p
DOB(godine)*	57(38-76)	59(32-86)	NS
Spol (Ž/M)	27/9	146/85	NS
Veličina tumora(mm)*	44(17-72)	25,5(10-61)	<0,001
GUP(mmol/L)*	5,1(4,1-16,2)	4,9(2,4-15,3)	NS
Inzulin (mIU/L)*	8,8(2,7-48,1)	8(2,9-61,9)	NS
HOMA indeks*	2,1(0,7-9,4)	1,7(0,4-30,3)	NS
HbA1c(%)*	6,4(4,8-12,8)	6(4,6-10,4)	NS
Kolesterol (mmol/L)*	5,1(3,5-9,3)	5,3(2,7-8,5)	NS
Trigliceridi (mmol/L)*	1,4(0,5-11)	1,37(0,3-4,8)	NS
HDL (mmol/L)*	1,53(0,8-3,9)	1,36(0,6-3)	NS
LDL (mmol/L)*	2,85(1,0-5,1)	3,15(1,3-5,8)	NS
TM (kg)*	79,7(45-169,5)	80(44,3-130)	NS
ITM (kg/m <sup>2</sup> )*	31,5(18-56)	29,1(17,4-46,5)	NS
Opseg struka(cm)*	106(87-119)	99(78-129)	NS
Hipertenzija	26(72,2%)	132 (57,1%)	NS
Metabolički sindrom	18(50%)	53(22,9%)	<0,001
Osteoporoza	3(8,3%)	28(12,1%)	NS
Dislipidemija	16(44,4%)	103(44,5%)	NS
Diabetes/intolerancija	12(33,3%)	31(13,4%)	NS

glukoze

\*Podaci su prikazani kao median(raspon)

**Tablica 12. Procjena funkcije osovine hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda u bolesnika sa SCS prije i poslije operativnog zahvata (N=22)**

	Prije operacije	Poslije operacije	p
Kortizol u prekonocnom deksametazonskom testu (1 mg) (nmol/L)	164,5(87-537)	25(3-130)	<0,001
Kortizol dU (nmol/dU)	269,5(54-1660)	111(10-299)	0,002
ACTH (pmol/L)	0,6(0,2-2,1)	3,9(1,1-18,8)	0,001

ACTH= kortikotropni hormon

**Tablica 13. Usporedba dobi, ITM, veličine tumora i komorbiditeta između operiranih i neoperiranih bolesnika sa SCS**

	Operirani (N=22)	Neoperirani (N=14)	p
Dob (godine)	57,5(43-71)	57(41-76)	NS
ITM (kg/m <sup>2</sup> )	33,4(18-56)	29,5(20-51,2)	NS
Veličina tumora(mm)	54(27-72)	32(17-45)	p<0,001
Diabetes/intolerancija	8	4	NS
Osteoporoza	3	0	NS
Hipertenzija	19	7	0,018
Dislipidemija	9	7	NS
Metabolički sindrom	12	6	NS

ITM= indeks tjelesne mase

**Tablica 14. Usporedba kliničkih i metaboličkih parametara kod bolesnika sa SCS prije i poslije operativnog zahvata (N=22)**

	Prije	Poslije	P
GUP(mmol/L)	5,6(4,2-16,2)	5,6(4,3-13,8)	NS
Inzulin (mIU/L)	9,6(2,7-48,1)	9,1(5,9-14,5)	NS
HOMA indeks	2,9(0,7-9,4)	2,4(1,1-5,7)	NS
HbA1c (%)	6,5(4,8-12,8)	6,5(4,6-1,7)	NS
Kolesterol (mmol/L)	5,1(4-9)	4,9(3,2-8,1)	NS
Trigliceridi (mmol/L)	1,7(0,5-11)	1,5(0,7-4,7)	NS
HDL (mmol/L)	1,5(0,8-3,9)	1,4(0,8-1,8)	0,047
LDL (mmol/L)	2,8(1-4,9)	2,5(1,5-5,4)	NS
TM (kg)	86,7(45-135)	81,5(45-128)	0,010
ITM (kg/m <sup>2</sup> )	33,4(18-56)	31,1(18-53,3)	0,019
Opseg struka(cm)	117(95-119)	109(95-113)	NS
Hipertenzija	19	15	0,006

Podaci su prikazani kao median(raspon)

GUP= glukoza u plazmi, TM= tjelesna masa, ITM= indeks tjelesne mase

Kod 20 bolesnika sa SCS i 20 po dobi i spolu podudarnih kontrola sa NFA su uspoređene vršne koncentracije kortizola i 17OHP u Synacthen testu. Bolesnici sa SCS su imali statistički značajno veći porast kortizola u Synacthen testu, dok između skupina nije bilo razlike u vršnoj vrijednosti 17-OHP-a (tablica 15.). Nakon operativnog zahvata su bolesnici imali značajno niže vršne koncentracije kortizola i 17-OHP u Synacthen testu (tablica 15.). Vršna koncentracija kortizola u Synacthen testu kod bolesnika sa SCS nakon operativnog zahvata se nije razlikovala od one kod bolesnika s NFA, dok je koncentracija 17-OHP-a kod bolesnika sa SCS bila niža, nego kod bolesnika s NFA (tablica 15.). Kod 4 bolesnika sa SCS i 2 bolesnika s NFA su vršne vrijednosti 17-OHP u Synacthen testu bile iznad 30 nmol/L što je dijagnostički kriterij za kongenitalnu adrenalnu hiperplaziju, međutim kod bolesnika sa SCS nakon operativnog zahvata su se vršne vrijednosti 17OHP-a normalizirale.

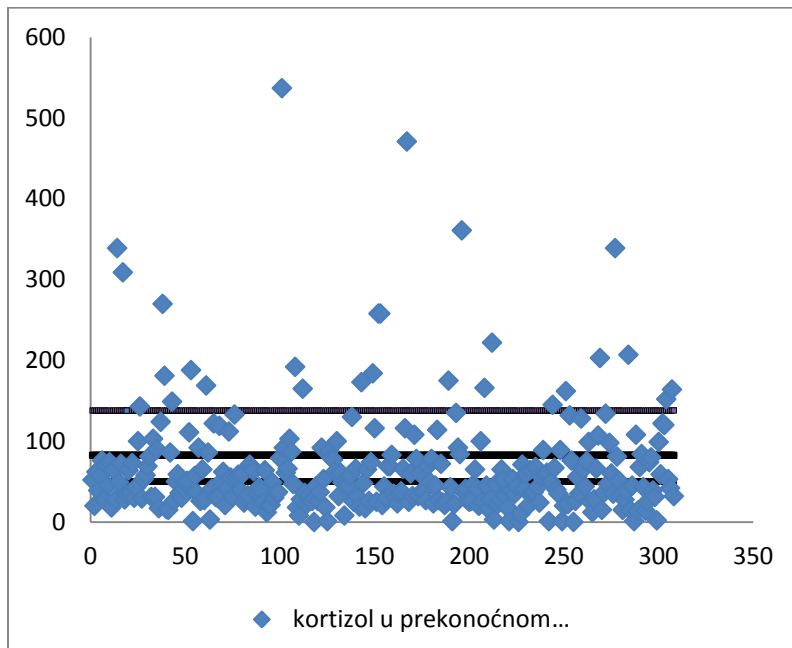
**Tablica 15. Usporedba vršnih vrijednosti kortizola i 17-OHP-a u Synacthen testu kod bolesnika sa SCS prije (grupa A) i poslije operativnog zahvata (grupa B) i NFA (grupa C)**

	Grupa A (N=20)	Grupa B (N=20)	Grupa C (N=20)	P*
Dob	53,5(42-71)	53,5(42-71)	53,5(39-71)	NS
Spol (Ž/M)	11/1	11/1	22/2	NS
Kortizol (nmol/L)	1135(881-1830)	707(594-1021)	950,5(572-1700)	0,03(A - B), 0,01(A - C), NS(B - C)
17-OHP (nmol/L)	15,4(7,3-60,6)	5,6(3,4-7,5)	13,15(3,7-43,7)	0,03 (A - B), NS (A - C), 0,03(B - C)

U slici 3 je prikazana raspodjela svih bolesnika uključenih u istraživanje prema vrijednostima kortizola u prekonocnom deksametazonskom testu s prijelomnim točkama za normalne vrijednosti postavljenim na 50, 82.5 i 138 nmol/L.

Također je ispitana prediktivna vrijednost kortizola u prekonocnom deksametazonskom testu za dijagnozu SCS. Kod prijelomne vrijednosti kortizola  $\geq 50$  nmol/L za dijagnozu SCS osjetljivost je bila 100%, specifičnost 59,8%, kod prijelomne vrijednosti kortizola  $\geq 82,5$  nmol/l osjetljivost je bila 97,4%, a specifičnost 89,1%, a kod prijelomne vrijednosti kortizola  $\geq 138$  nmol/L osjetljivost je bila 47,4%, a specifičnost 96,9%.

**Slika 3. Raspodjela bolesnika prema koncentraciji kortizola u prekonocnom deksametazonskom testu s prijelomnim točkama na 50, 82.5 i 138 nmol/L**



Ovisno o koncentraciji kortizola u prekonocnom deksametazonskom testu i prisutnom dodatnom kriteriju za SCS bolesnici su podijeljeni u 4 skupine: a) koncentracija kortizola <50 nmol/L (zdravi bolesnici), b) 50-82,5 nmol/L +1 kriterij c) 83-138 nmol/L+ 1 kriterij, d) >138 nmol/L+1 kriterij. Iz analize su isključeni bolesnici s karcinomom i feokromocitomom. Usporedba demografskih, kliničkih i metaboličkih parametara kao i usporedba učestalosti pojedinih komorbiditeta između ispitanih skupina je prikazana u tablici 16. Bolesnici s kortizolom >138 nmol/l u prekonocnom deksametazonskom testu i prisutnim još jednom kriterijem za SCS su imali značajno veći LDL od drugih ispitivanih skupina bolesnika, dok u ostalim promatranim metaboličkim parametrima nije bilo statistički značajne razlike.

**Tablica 16. Raspodjela komorbiditeta i metaboličkih parametara prema različitim koncentracijama kortizola u prekonocnom deksametazonskom testu i prisutnom još jednom kriteriju za dijagnozu subkliničkog Cushingovog sindroma**

Kortizol u PDT (1 mg) (nmol/L)	<50 N=162	50-82,5 +1 kriterij N=36	83-138 +1 kriterij N=18	>138 +1 kriterij N=18
DOB (godine)	58(28-86)	60(34-77)	60(38-76)	55,5(46-71)
Spol (Ž/M)	99/63	31/5	13/5	15/3
TM (kg)	82,1(44,3-133,5)	76,3(57-118)	79,4(63,5-113)	79(45-134,5)
ITM (kg/m <sup>2</sup> )	29,3(17,4-51,5)	30(19,7-36,7)	31,5(20-41,5)	31,2(18-56)
Opseg struka (cm)	103(80-139)	100(81-118)	95(78-125)	106(78-125)
Hipertenzija (%)	106(65,4)	28(77,8)	11(61,1)	15(83,3)
Diabetes melitus (%)	25(15,4)	6(16,7)	2(11,1)	3(16,7)
Dislipidemija (%)	72(44,4)	18(50)	9(47,4)	7(38,8)
Osteoporoza (%)	12(7,4)	2(5,6)	1(5,3)	2(11,1)
Metabolički sindrom (%)	45(27,8)	11(30,6)	9(50)	9(50)
GUP (mmol/L)	4,9(2,4-11,7)	5(4-10,8)	5,1(4,1-7,9)	5,25(4,2-16,2)
Inzulin(mIU/L)	8,75(2,9-61,9)	7,45(3,1-24)	8,9(4-48,1)	8,2(2,7-22)
HOMA index	1,9(0,45-30,3)	1,95(0,64-6,08)	2,36(0,76-9,4)	3,05(0,65-15,84)
Kolesterol (mmol/L)	5,4(2,7-9,8)	4,95(3,4-7,9)	4,95(3,5-6,1)	5,6(3,8-9,3)
TG (mmol/L)	1,37(0,3-6,7)	1,37(0,8-4,75)	1,34(0,5-3,58)	1,2(0,85-10,97)
HDL (mmol/L)	1,36(0,63-3,03)	1,54(1,12-1,91)	1,45(0,79-3,88)	1,91(0,99-2,2)
LDL (mmol/L)	3,1(1,3-7,2)	3,18(1,3-5,6)	2,75(0,99-3,6)	3,96(2,08-5,1)*

\*p=0,035, PDT= prekonocni deksametazonski test, TM= tjelesna masa, ITM= indeks tjelesne mase, GUP= glukoza u plazmi

## **5.7. Prospektivna analiza promjene morfoloških i hormonskih parametara kod bolesnika s incidentalomom nadbubrežne žlijezde**

### **5.7.1 Praćenje veličine tumora**

Od 319 bolesnika uključena u istraživanje, 77 bolesnika (24,1%) je operirano, 32 bolesnika (10%) smo izgubili iz praćenja, 49 bolesnika je kraće praćeno, ukupno su 174 bolesnika koji su imali ukupno 222 tumora (48 bolesnika je imalo obostrane tumore) praćeni tijekom dvije godine.

Nije nađena statistički značajna razlika u veličini tumora na početku istraživanja, nakon 6 mjeseci i nakon 2 godine (21(10-55) prema 22(10-55) prema 22(10-55),  $p=NS$ ) kod svih praćenih bolesnika.

Kod 150 bolesnika (86,2%) tijekom 2 godine nije bilo promjene u veličini tumora, kod 8 bolesnika (4,6%) je nađeno povećanje tumora, kod njih 7 je tumor narastao od 5 do 10 mm, dok je kod jedne bolesnice narastao više od 10 mm (s 25 na 36 mm). Median veličine tumora kod ovih 8 bolesnika je na početku istraživanja bio 28(18-46), a na kraju istraživanja 35(26-55) mm. Promjena veličine tumora je bila statistički značajna ( $p=0,002$ ). Od ovih 8 bolesnika, kod njih 4 je došlo do povećanja veličine tumora u prvih 6 mjeseci praćenja, a kod ostalih 4 nakon 2 godine.

Kod 11 bolesnika (6,3%) je tijekom praćenja došlo do značajnog smanjenja veličine tumora; kod njih 7 su se tumori smanjili za >10 mm, a kod 4 bolesnika za 5-10 mm. Pored toga, kod 5 bolesnika (2,9%) je u tijeku praćenja došlo do nestanka tumora, kod jednog bolesnika već nakon 6 mjeseci, a kod ostalih 4 nakon 2 godine.

U 16 bolesnika smo tijekom praćenja našli nove nefunkcionalne adenome (kod njih 15 se inicijalni tumor zbog kojeg su uključeni u istraživanje nije promijenio, dok se kod jedne bolesnice inicijalni tumor smanjio za 5 mm). Median veličine novodijagnosticiranih tumora je bio 14(7-28) mm.

Ukupno 11 bolesnika s tumorima  $\geq 4$  cm nije operirano (median 45(40-55) mm), a njih 6 je imalo bilateralne tumore. Kod 7 od ovih 11 bolesnika se tumor nije povećao tijekom praćenja, kod 3 bolesnika je zbog kasnijeg uključanja u istraživanje praćenje trajalo do 6 mjeseci pa kontrolni CT nije učinjen do zaključenja istraživanja, a jedna bolesnica je izgubljena iz praćenja. Šest bolesnika iz ove skupine je imalo obostrane tumore, drugi tumor je bio veličine 16(15-25) mm. Od njih 11, tri su bolesnika imala SCS, dok su ostali bili nefunkcionalni i jedna je bolesnica nakon 2



godine razvila SCS, a kod jednog bolesnika je nakon 2 godine došlo do remisije SCS.

### **5.7.2 Praćenje hormonskih parametara**

Od 319 bolesnika u ispitivanju, 71 bolesnik je imao funkcionalan tumor. Od toga je 36 bolesnika imalo SCS, 12 bolesnika PHA, 1 bolesnica hiperandrogenemiju, 17 bolesnika feokromocitom i 5 bolesnika funkcionalni karcinom nadbubrežne žlijezde. Kod 22 bolesnika sa SCS je učinjen operativni zahvat. Nakon 2 godine je kod 8 od 14 bolesnika sa SCS došlo do spontanog poboljšanja nalaza (odgovarajuće supresije kortizola u prekonocnom deksametazonskom testu, normalne koncentracije ACTH i normalne količine slobodnog kortizola u 24h urinu) te više nisu ispunjavali kriterije za SCS. Jedan bolesnik je izgubljen iz praćenja, a kod 5 bolesnika je SCS bio prisutan nakon 2 godine. Kod 6 bolesnika koji su inicijalno imali NFA je tijekom 2 godine došlo do razvoja SCS, koji nije bio praćen pogoršanjem regulacije arterijskog tlaka i dislipidemije, ili nastankom osteoporoze. Kod jedne bolesnica zamijećen je porast tjelesne mase od 7 kg. Kod 6 bolesnika koji su nakon 2 godine razvili SCS je inicijalna veličina tumora bila 30(16-46) mm, a nakon dvije godine 31(16-55) mm. Kod dvije bolesnice je tumor narastao 5-10 mm. Niti jedan bolesnik tijekom praćenja nije razvio primarni hiperaldosteronizam niti feokromocitom. Niti jedan bolesnik sa SCS nije tijekom praćenja razvio pravi Cushingov sindrom.

## **5.8. Prediktivna vrijednost koeficijenata apsorpcije na nativnoj kompjutoriziranoj tomografiji (CT) u razlikovanju adenoma od feokromocitoma i karcinoma kore nadbubrežne žlijezde**

Ovisno o vrijednostima HJ bolesnici s incidentalomom nadbubrežne žlijezde su podijeljeni u dvije skupine;  $>10$  i  $\leq 10$  HJ. Iz analize je isključeno 9 bolesnika koji nisu imali izražene HJ (jedna bolesnica je imala obostrane tumore). Broj bolesnika uključenih u analizu je bio 310, a broj tumora 379. Karakteristike bolesnika su prikazane u tablici 17. Bolesnici s koeficijentima apsorpcije većim od 10 HJ su imali značajno veće tumore i niži ITM, češće su bili podvrgnuti operativnom zahvatu te su češće imali funkcionalne tumore.

Raspodjela incidentaloma nadbubrežne žlijezde prema koeficijentima apsorpcije i kliničkoj dijagnozi je prikazana u slici 4 i tablici 18.

Kod svih bolesnika s feokromocitomom i karcinomom kore nadbubrežne žlijezde je gustoća tumora bila  $>10$  HJ, s druge strane kod 226 adenoma (81,6%) je gustoća tumora bila  $\leq 10$  HJ, a kod 51 adenoma (18,4%)  $>10$  HJ. Štoviše, bolesnici koji su na nativnom CT-u imali koeficijente apsorpcije  $\leq 10$  HJ su imali normalne vrijednosti metanefrina i normetanefrina u 24h urinu (slika 5 i 6).

U podskupini bolesnika u kojih je dijagnoza patohistološki potvrđena analizirana je dijagnostička vrijednost koeficijenata apsorpcije na nativnom CT-u i veličine tumora u razlikovanju dobroćudnih tumora od karcinoma i feokromocitoma, odnosno metastaza u nadbubrežnu žlijezdu, rezultati su prikazani u tablici 19. Gustoća tumora  $\leq 10$  HJ imala je specifičnost 100% i osjetljivost 65,1%, a veličina tumora  $\leq 4$  cm imala je specifičnost 90,6%, a osjetljivost 31,1%, kombinacijom gustoće tumora  $\leq 20$  HJ i veličine tumora  $\leq 4$  cm dobivena je osjetljivost 22,2% i specifičnost 100% u razlikovanju dobroćudnih tumora nadbubrežne žlijezde od karcinoma kore nadbubrežne žlijezde, feokromocitoma i metastaza. U slici 7 je prikazana ROC krivulja osjetljivosti i specifičnosti veličine tumora (AUC=0,736,  $p=0,05$ ) i koeficijenata apsorpcije (AUC=0,924,  $p<0,03$ ) u razlikovanju dobroćudnih od zloćudnih tumora.

**Tablica 17. Karakteristike incidentaloma prema koeficijentima apsorpcije na nativnom CT-u**

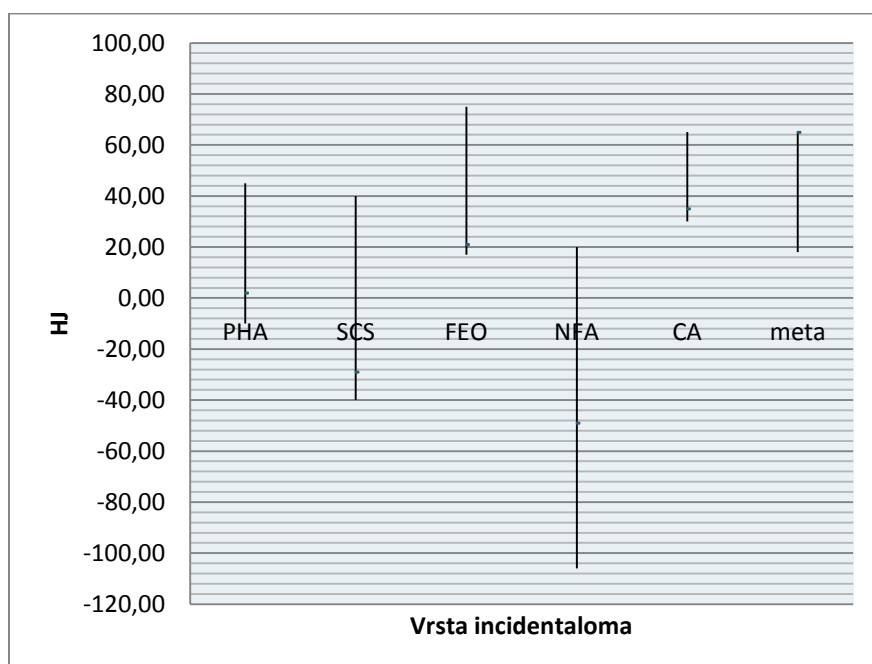
	<b>A.Svi bolesnici s incidentalomom nadbubrežne žlijezde</b>	<b>B.Incidentalomi s koeficijentom apsorpcije ≤10 HJ</b>	<b>C.Incidentalomi s koeficijentom apsorpcije &gt;10 HJ</b>
N	319	233	77
Dob (godine)*	58(25-86)	59(32-86)	55(25-81)*
Spol (Ž/M)	208/111	153/80	49/28
ITM (kg/m2)*	28,9(17,4-56)	29,75(17,4-56)	25,8(18,1-51,9)*
Hipertenzija (%)	221(69,3)	162(69,5)	53(68,8)
Dislipidemija(%)	141(44,2)	102(43,7)	32(41,6)
Dijabetes/intolerancija(%)	89(27,9)	62(26,6)	25(32,5)
Broj tumora	390	296	83
Promjer (mm)*	25(10-176)	24(10-120)	32(10-176)*
<20 (%)	133(34,1)	109(36,8)	19(22,9)
20-40 (%)	181(46,4)	147(49,6)	28(33,7)
≥40 (%)	76(19,5)	40(13,5)	36(43,4)
Funkcionalni tm (%)	71(22,3)	40(17,2)	31(40,3)**
Operirani (%)	77 (24,1)	31 (13,3)	43(55,8)**

B vs. C \*p<0.05, \*\*p<0,001,

**Tablica 18. Raspodjela bolesnika s adenomom, feokromocitomom i karcinomom kore nadbubrežne žlijezde prema koeficijentima apsorpcije na nativnom CT-u**

	<b>Svi</b>	<b>Koeficijent apsorpcije ≤10 HJ</b>	<b>Koeficijent apsorpcije &gt;10 HJ</b>
Adenomi/hiperplazija (N)	277	226	49
Feokromocitomi (N)	17	0	17
Karcinomi (N)	11	0	11

**Slika 4. Prikaz incidentaloma nadbubrežne žlijezde prema dijagnozama i koeficijentima apsorpcije na nativnom CT-u**



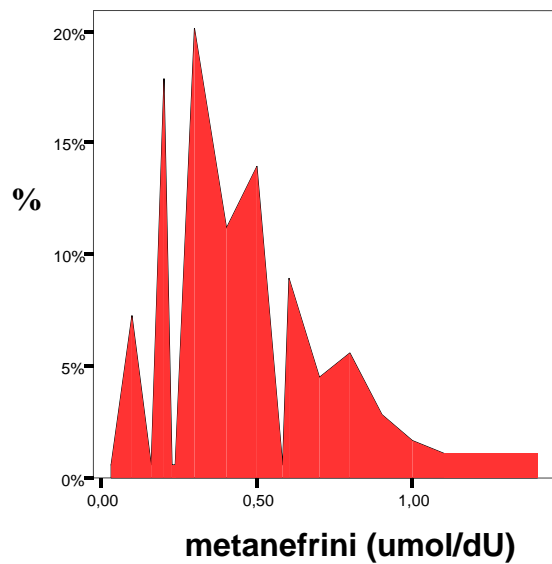
PHA= primarni hiperaldosteronizam, SCS= subklinički Cushingov sindrom, FEO= feokromocitom, NFA= nefunkcionalni adenom, CA= karcinom kore nadbubrežne žlijezde, meta= metastaza u nadbubrežnu žlijezdu

**Tablica 19. Prediktivna vrijednost koeficijenata apsorpcije i veličine tumora u razlikovanju dobroćudnih tumora nadbubrežne žlijezde od feokromocitoma, karcinoma nadbubrežne žlijezde i metastaza kod operiranih bolesnika**

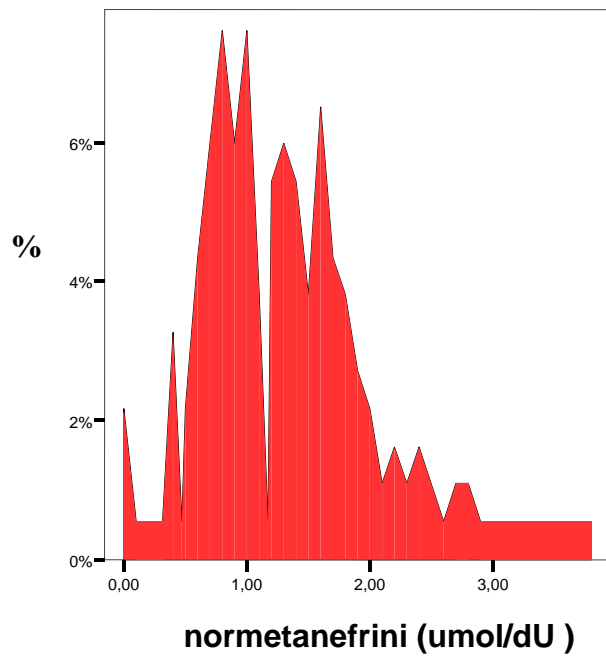
	Osjetljivost (%)	Specifičnost (%)	PPV (%)	NPV (%)
HJ≤10	65,1	100,0	100,0	66,7
HJ≤20	72,1	96,7	96,9	70,7
Veličina tumora≤2 cm	2,2	93,7	33,3	40,5
Veličina tumora≤4 cm	31,1	90,6	82,4	48,3
HJ≤20 i veličina tumora≤4 cm	22,2	100,0	100,0	47,8

PPV=pozitivna prediktivna vrijednost; NPV=negativna prediktivna vrijednost, HJ= Hounsfieldove jedinice

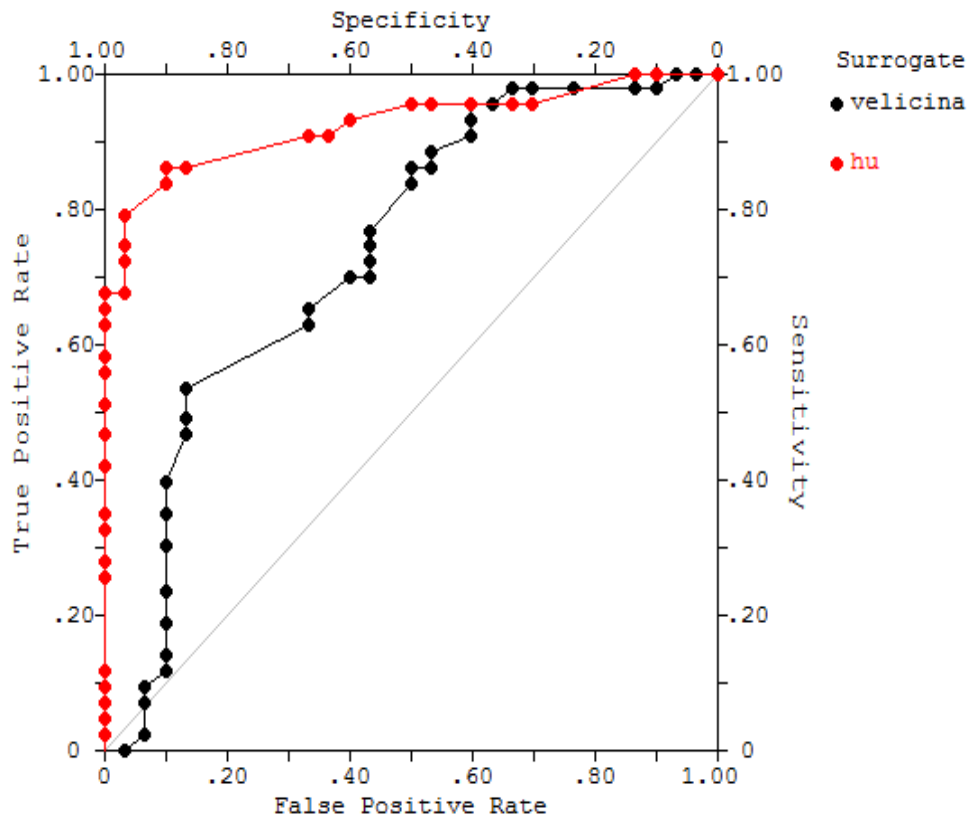
**Slika 5. Distribucija metanefrina u 24h urinu kod bolesnika s adrenalnim incidentalomom i koeficijentima apsorpcije  $\leq 10$  HJ**



**Slika 6. Distribucija normetanefrina u 24h urinu kod bolesnika s adrenalnim incidentalomom i koeficijentima apsorpcije  $\leq 10$  HJ**



**Slika 7. Razlikovanje dobroćudnih tumora nadbubrežne žlijezde od zloćudnih tumora i feokromocitoma ovisno o veličini tumora i koeficijentima apsorpcije na nativnom CT-u kod operiranih bolesnika**



### **5.9. Ishod liječenja bolesnika s karcinomom nadbubrežne žlijezde**

Karcinom kore nadbubrežne žlijezde je imalo 11 bolesnika (3,4%), svi bolesnici su imali lokaliziranu bolest. Kod 8 bolesnika s karcinomom kore nadbubrežne žlijezde je primijenjeno adjuvantno liječenje mitotanom budući da je Ki-67 bio > 10%. Bolesnici s adrenokortikalnim karcinomom su do trenutka zadnje analize praćeni 32(11-82) mjeseca i pri čemu niti jedan bolesnik nije razvio recidiv bolesti.

### **5.10. Ishod liječenja bolesnika s feokromocitomom**

Feokromocitom je imalo 17 bolesnika (5,3%). Bolesnici su do trenutka zadnje analize podataka praćeni 60(19-93) mjeseci, pri čemu nije niti u jednog bolesnika došlo do recidiva bolesti.

### **5.11. Ishod praćenja kliničkih i metaboličkih parametara**

Nakon dvije godine praćenja nije bilo značajne razlike u ITM (31,5(18-56) prema 30,5 (18-53,3) kg/m<sup>2</sup>), kod 6 bolesnika je otkrivena arterijska hipertenzija, kod 3 bolesnika je postavljena dijagnoza tipa 2 šećerne bolesti, a kod jednog bolesnika je dijagnosticirana dislipidemija.



## 6.0. RASPRAVA

Sve češće korištenje radioloških pretraga kao što su ultrazvuk, CT i MR je rezultiralo sve većim brojem slučajno otkrivenih tumora nadbubrežnih žlijezdi – incidentaloma. Danas su incidentalomi nadbubrežne žlijezde jedna od češćih endokrinoloških bolesti.

Većina velikih istraživanja o ponašanju ovih tumora su retrospektivna (17, 71), dok je znatno manji broj prospektivnih, kao što je ono u švedskoj populaciji u koje je bilo uključeno 229 bolesnika (26), istraživanje Libe-a i suradnika (23) u kojem je praćeno 64 bolesnika te istraživanje Bulow i suradnika (27) u kojem je praćen 381 bolesnik s tumorom nadbubrežne žlijezde.

U ovo prospektivno istraživanje koje je trajalo od siječnja 2007. do lipnja 2013. godine je uključeno 319 bolesnika. Ukupno su 174 bolesnika praćena kroz dvije godine. Medijan dobi ispitanika je bio 58,2 godina, a češće su incidentalome nadbubrežne žlijezde imale žene (65,2% ispitanika) što je slično kao u istraživanju Mantera i suradnika u kojem su žene činile 58% ispitivane populacije (17).

Bolesnici uključeni u ovo istraživanje su imali prekomjernu tjelesnu masu (medijan ITM 28,9 kg/m<sup>2</sup>), a čak 28,8% bolesnika je bilo pretilo. Kada se usporedi učestalost pretilosti u Hrvatskoj koja iznosi 20,5% u odrasloj populaciji, razvidno je da su bolesnici s incidentalomom nadbubrežne žlijezde deblji od prosjeka (77). Moguće objašnjenje za veću učestalost debljine je povećana sekrecija kortizola koja je prisutna u dijela bolesnika, iako se ne može isključiti niti iskrivljenje odabira budući da pretile osobe češće imaju simptome koji zahtijevaju dijagnostičku obradu.

U ovom istraživanju su se tumori češće nalazili na lijevoj strani (45,5%), dok je u nekim drugim istraživanjima češće bio prisutan incidentalom na desnoj strani u 59% (17) i 47% (71) ispitanika. Medijan veličine svih tumora je bio 25 mm, a 71 bolesnik (22,2%) je imao obostrane tumore nadbubrežnih žlijezdi što je podudarno s podacima u drugim istraživanjima (17, 23, 26, 71).

Operirano je 77 bolesnika (24,1%), a operirani bolesnici su bili značajno mlađi (55(25-78) prema 59,8(32,3-86),  $p=0,002$ ) od neoperiranih i imali su značajno veće tumore (58,5(16-176) prema 24(10-55) mm,  $p<0,001$ ). I u istraživanju Mantera i suradnika su bolesnici podvrgnuti adrenalektomiji bili mlađi (55(15-84) prema 60(18-86),  $p=0,001$ ) i imali su veće tumore (4(1-25) prema 2,5(0,5-24) cm,  $p=0,001$ ) (17).

Slično kao i u talijanskom istraživanju (17), najčešći razlozi za radiološku dijagnostiku koja je dovela do dijagnoze incidentaloma nadbubrežne žlijezde su bili nespecifični bolovi u truhu, nefrokolike i nefrološka obrada te kolecistolitijaza i gastroenterološka obrada te sistematski pregledi.

Čak 69,3% bolesnika je imalo hipertenziju, a dislipidemiju 44,2% bolesnika, dok je 17,6% bolesnika imalo dijabetes, što je više nego u istraživanju Mantera i suradnika u kojem je 41% bolesnika imalo hipertenziju, dok je 10% bolesnika imalo dijabetes (17). Nije bilo razlike između operiranih i neoperiranih bolesnika te funkcionalnih i nefunkcionalnih tumora u učestalosti hipertenzije, dislipidemije niti dijabetesa.

Bolesnici s obostranim tumorima su imali značajno veći ITM, dok se po učestalosti hipertenzije, dijabetesa, dislipidemije i osteoporoze nisu razlikovali od bolesnika koji su imali tumor jedne nadbubrežne žlijezde. U istraživanju Morelli-a i suradnika također nije bilo razlike u učestalosti hipertenzije, dijabetesa i dislipidemije, međutim bolesnici s obostranim tumorima su imali veću prevalenciju vertebralnih prijeloma (78). U našem istraživanju je nađena veća učestalost SCS u bolesnika s obostranim tumorima nadbubrežne žlijezde (21,1 prema 8,4%), a slično je nađeno i u drugim istraživanjima u ovom području (79, 80), dok u istraživanju Morelli-a i suradnika (78) nije bilo razlike u učestalosti SCS između bolesnika koji su imali tumor jedne ili obje nadbubrežne žlijezde.

Funkcionalne tumore je imao 71 bolesnik (22,3%), od čega se kod 5 bolesnika radilo o funkcionalnom karcinomu kore nadbubrežne žlijezde dok je kod 66 bolesnika bila riječ o dobroćudnim tumorima. Kada je uspoređena veličina tumora kod funkcionalnih i nefunkcionalnih adenoma, funkcionalni adenomi su bili značajno veći od nefunkcionalnih (39,5(10-72) prema 24(10-120),  $p=0.000$ ), slično kao i u jednom ranijem istraživanju (17).

Od nefunkcionalnih tumora se kod 231 bolesnika se radilo o nefunkcionalnim adenomima, a kod 6 bolesnika se radilo o karcinomu kore nadbubrežne žlijezde. Metastaze su imala 3 bolesnika, što je rjeđe (0,9%) nego u drugim dosadašnjim istraživanjima u kojima su metastaze iznosile od 2-2.8% (17, 27, 71), vjerojatno zbog toga jer su isključeni bolesnici s malignim bolestima u anamnezi.

Karcinomi nadbubrežne žlijezde i funkcionalni tumori su bili veći od nefunkcionalnih adenoma što je potvrđeno i brojnim ranijim istraživanjima (17, 18, 27, 71). Analizom prediktora za dijagnozu adrenokortikalnog karcinoma nađena je

značajna povezanost s dobi ( $r$  0,938,  $p=0,043$ , C.I. 0,881-0,998) i veličinom tumora ( $r$  1,056,  $p=0,002$ , C.I. 1,022-1,093), za razliku od studije Mantera i suradnika u kojoj je nađena samo povezanost veličine tumora i dijagnoze karcinoma (17). Kada je analizirana prediktivna vrijednost različitih veličina tumora u postavljanju dijagnoze karcinoma, najbolja osjetljivost od 97,7% je utvrđena kod veličine tumora od 6 cm, no uz nisku specifičnost od 26,7%. Najbolji omjer osjetljivosti i specifičnosti nađen je kod veličine tumora od 4 cm ( osjetljivost 85,3%, specifičnost 46,7%).

U našem istraživanju je feokromocitom nađen kod 17 bolesnika odnosno 5,3% bolesnika uključenih u istraživanje. Slična učestalost (4,2%) je nađena i u najvećem istraživanju u ovom području (17). Pregledni članak iz 2011. godine u kojem je objedinjeno 14 istraživanja u ovom području je pokazao ukupnu učestalost feokromocitoma od 4,7% (61). Danas se sve više feokromocitoma otkriva slučajno. Tako je u talijanskoj studiji čak 60% feokromocitoma otkriveno kao incidentalomi (63). Na našem Zavodu je od 2007. godine do danas dijagnosticiran 41 bolesnik s feokromocitomom, od toga je slučajno nađeno 41,5% feokromocitoma. U istraživanju Mantera i suradnika oko polovica slučajno nađenih feokromocitoma nije imalo hipertenziju, dok su ostali imali blagu ili srednje tešku hipertenziju (17). U našem istraživanju je 52,9% bolesnika s feokromocitomom imalo hipertenziju. U praćenju naših bolesnika s feokromocitomom koji su pronađeni slučajno nije nađeno recidiva bolesti do danas, iako se u literaturi opisuje recidiv bolesti u 10% do 15% ovih bolesnika (37).

## 6.1. Subklinički Cushingov sindrom

Slučajno nađeni adenomi nadbubrežne žlijezde su prepoznati kao mogući uzrok metaboličkog sindroma uslijed blagog hiperkortizolizma koji je ponekad prisutan kod ovih bolesnika. Najveća uloga u nastanku metaboličkog sindroma je pripisana povišenoj večernjoj koncentraciji kortizola koji dovodi do inzulinske rezistencije (49). Nedavno je objavljeno da je i kod bolesnika s NFA prisutan povećan kardiovaskularni rizik zbog veće inzulinske rezistencije i endotelne disfunkcije koja je korelirala sa većim lučenjem kortizola u ovih bolesnika (81). Terzolo i suradnici su usporedili metaboličke parametre između bolesnika sa SCS i NFA i našli značajnu razliku u koncentraciji glukoze u OGTT-u nakon 2 sata, indeksu inzulinske osjetljivosti i koncentraciji triglicerida (49). U našem istraživanju smo usporedili metaboličke parametre kod bolesnika sa SCS i NFA i nismo našli značajne razlike između koncentracije glukoze natašte, HbA1c, HOMA indeksa, lipidograma, tjelesne mase, opsega struka i učestalosti hipertenzije. Metabolički sindrom je imalo 50% bolesnika sa SCS i 26,9% bolesnika s NFA. Ranija istraživanja u ovom području su pokazala da bolesnici sa SCS imaju povećan kardiovaskularni rizik (49, 82). Do sada je istraživana prevalencija metaboličkog sindroma samo u pojedinim regijama Hrvatske kao što je populacija na dalmatinskim otocima (83), u kojem je 34% bolesnika imalo metabolički sindrom što je znatno manje nego u grupi bolesnika sa SCS uključenih u naše istraživanje.

Kod 4 bolesnika sa SCS i 2 bolesnika s NFA su vršne vrijednosti 17-OHP u Synacthen testu bile iznad 30 nmol/L što je dijagnostički kriterij za kongenitalnu adrenalnu hiperplaziju, međutim u ovom istraživanju nije bila predviđena analiza CYP21A2 gena.

Kod bolesnika sa SCS nije jasno da li operativni zahvat dovodi do kliničkog poboljšanja. Tako su Chiodini i suradnici (84) pokazali smanjenje tjelesne mase, poboljšanje regulacije arterijske hipertenzije i glikemije u operiranih bolesnika sa SCS u usporedbi s onima koji nisu operirani, a slične zaključke je donijela i grupa autora iz Italije (56). Nasuprot tome, druga istraživanja (47, 55) nisu dala prednost ni kirurškom, niti konzervativnom pristupu, dok su Bernini i suradnici (24) dali prednost konzervativnom pristupu. Operativni zahvat se uglavnom preporučuje mlađim bolesnicima i u onih s nereguliranom šećernom bolesti, hipertenzijom, dislipidemijom i slično (3). U našem istraživanju je dijagnoza SCS postavljena kod 36 bolesnika, od

kojih su operirana 22 bolesnika. Svi bolesnici su imali izostanak odgovarajuće supresije kortizola u prekonoćnom deksametazonskom testu, nisku koncentraciju ACTH je imalo 94,4% bolesnika, a povišenu količinu slobodnog kortizola u 24h urinu njih 25%. Operirani bolesnici su imali značajno veće tumore i značajno veću učestalost dijabetesa, osteoporoze, hipertenzije i dislipidemije. Nakon operativnog zahvata došlo je do normalizacije poremećaja osovine hipotalamus - hipofiza - nadbubrežna žlijezda, značajnog smanjenja tjelesne mase i značajno bolje regulacije arterijskog tlaka, dok sniženje koncentracije ukupnog kolesterola, LDL-a, triglicerida, inzulina, smanjenje opsega struka i vrijednosti HOMA indeksa nisu dosegli razinu statističke značajnosti. Rezultati našeg istraživanja govore u prilog stavu da operativni zahvat kod bolesnika sa SCS i razvijenim komorbiditetima može dovesti do kliničkog poboljšanja. Od 14 bolesnika kod kojih nije učinjen operativni zahvat, kod njih 8 je nakon 2 godine došlo do spontane remisije te više nisu ispunjavali kriterije za SCS, a ostalih 6 bolesnika je i nakon 2 godine imalo SCS, ali bez izraženih komplikacija. Navedene bolesnike treba klinički pratiti, a operativni zahvat dolazi u obzir u slučaju razvoja metaboličkog sindroma.

U literaturi nema suglasja oko toga koja je to prijelomna koncentracije kortizola u prekonoćnom deksametazonskom testu koja označava neodgovarajuću supresiju. U našem ispitivanju je kod prijelomne vrijednosti kortizola  $\geq 50$  nmol/L osjetljivost za dijagnozu SCS bila 100%, a specifičnost 59,8%, kod prijelomne vrijednosti kortizola  $\geq 82,5$  nmol/l osjetljivost je bila 97,4%, a specifičnost 89,1%, dok je kod prijelomne vrijednosti kortizola  $\geq 138$  nmol/L osjetljivost bila 47,4%, a specifičnost 96,9%. Sukladno tome, možemo zaključiti da je najbolji omjer osjetljivosti i specifičnosti za postavljanje dijagnoze SCS kod prijelomne koncentracije kortizola u prekonoćnom deksametazonskom testu  $\geq 82,5$  nmol/l te smo stoga taj kriterij koristili kod postavljanja dijagnoze.

Usporedbom metaboličkih parametara između skupina bolesnika podijeljenih prema koncentraciji kortizola u prekonoćnom deksametazonskom testu nađena je značajno veća koncentracija LDL-a kod bolesnika kod kojih je koncentracija kortizola bila  $\geq 138$  nmol/L. Ova skupina bolesnika imala je veći opseg struka, veću učestalost hipertenzije i osteoporoze, veću koncentraciju glukoze natašte i HOMA index, i višu koncentraciju ukupnog kolesterola, no razlike nisu bile statistički značajne. Slično tome, u istraživanju Di Dalmazi-a i suradnika nađena je značajno veća učestalost dijabetesa, osteoporoze i kardiovaskularne bolesti kod bolesnika kod kojih je kortizol

≥138 nmol/L u usporedbi s intermediarnim fenotipom (kortizol od 50-138 nmol/L), dok nije bilo razlike u učestalosti hipertenzije i CVI-a (82).

## 6.2. Praćenje veličine tumora

Ukupno 174 bolesnika s 222 tumora praćeni su tijekom dvije godine. Kod 86,2% bolesnika (150 bolesnika) nije došlo do promjene u veličini tumora. Kod 7 bolesnika je tumor narastao 5-10 mm, a kod jedne bolesnice je narastao 11 mm (s 25 na 36 mm). Nasuprot tome, kod 11 bolesnika (6,3%) do smanjenja veličine tumora, kod njih 7 više od 10 mm, a kod 4 bolesnika 5-10 mm, dok je kod 5 bolesnika (2,9%) tijekom praćenja došlo do nestanka tumora.

Rezultati našeg istraživanja jasno govore da kod malog broja bolesnika s incidentalomom nadbubrežne žlijezde dolazi do promjene veličine tumora, s tim da su se češće smanjivali, a rjeđe povećavali. Slično tome, i u drugim istraživanjima je nađeno da kod većine incidentaloma tijekom vremena ne dolazi do promjene u veličini, posebno kada se već kod prvog pregleda ustanovi da se radi o dobroćudnom tumoru (18, 23, 26).

U dosadašnjim istraživanjima incidentaloma nadbubrežne žlijezde, u kojima su bolesnici praćeni do 4 godine, povećanje veličine tumora > 1 cm nađeno je kod 5-20% bolesnika (18, 23, 26). Međutim u svim dosadašnjim istraživanjima nije utvrđena točna veličina porasta tumora koja bi ukazivala na maligne tumore. U jednom retrospektivnom istraživanju (85) je utvrđeno da povećanje veličine tumora ima prediktivnu vrijednost za dijagnozu zloćudnog tumora, međutim nije nađena točna veličina porasta koja ukazuje na maligni tumor. U istom istraživanju su maligni tumori više i brže rasli, a imali su i veći promjer prije operativnog zahvata (85), ali je čak kod 14,7% bolesnika došlo do smanjenja veličine tumora. I u drugim istraživanjima uočeno je da se incidentalomi smanjuju ili čak nestaju u otprilike 4% bolesnika (18, 24).

U nedavno objavljenom preglednom članku Cawood i suradnika (28) je utvrđeno da su u dosadašnjim istraživanjima tijekom praćenja incidentaloma nađena samo dva bolesnika s malignom bolesti kod kojih se tumore najprije proglasilo dobroćudnima. U jednog bolesnika radilo se o limfomu, a u drugog o metastazi karcinoma bubrega (23), a u oba slučaja je vjerojatno bila riječ o pogrešnoj procjeni na početnoj analizi. Na temelju rezultata dosadašnjih istraživanja može se ustvrditi da

je rizik da se kod bolesnika s incidentalomom koji je dobroćudnih karakteristika razvije maligna bolest vrlo nizak (1 na 1000) te bi bolesnici potencijalno mogli imati više štete, nego koristi od ponavljanja dijagnostičke evaluacije (28). U našem istraživanju kod niti jednog bolesnika kod kojeg je tumor nadbubrežne žlijezde na prvom pregledu imao benigne karakteristike nije se tijekom praćenja zaključilo da se radi o malignoj bolesti.

Možemo se stoga prikloniti stajalištu da se kod bolesnika koji imaju incidentalome nadbubrežne žlijezde niske gustoće na CT-u i promjer manji od 2 cm ne ponavlja radiološka obrada (3). Slično tome, kada se je riječ o cistama ili mijelolipomima, također nije potrebno ponavljati dijagnostičku obradu. Kod ostalih bolesnika odluku o daljnjoj obradi treba donijeti na individualnoj razini.

### **6.3. Praćenje funkcionalnosti tumora**

U našem istraživanju funkcionalan tumor dokazan je u 71 bolesnika, od toga je najčešće SCS. Od 14 bolesnika sa SCS kod kojih nije učinjen operativni zahvat, nakon dvije godine kod njih 8 rezultati kontrolnih mjerenja hormona bili su u granicama normalnih vrijednosti te više nisu ispunjavali kriterije za SCS, jedan bolesnik je izgubljen iz praćenja, dok je kod njih 5 i dalje perzistirao SCS, ali bez pogoršanja komorbiditeta. Novih 6 bolesnika (3,4% od ukupnog broja bolesnika praćenih 2 godine) je razvilo SCS tijekom praćenja. Niti jedan bolesnik nije razvio PHA niti feokromocitom. Sukladno tome, može se zaključiti da tijekom praćenja bolesnika s incidentalomom nadbubrežne žlijezde treba ponoviti hormonske testove koji bi mogli ukazati na mogući razvoj SCS, dok se testovi za PHA i za feokromocitom, ako su inicijalno bili normalni, ne bi trebali ponavljati.

Ostaje otvoreno pitanje koliko dugo treba ponavljati testove za SCS i kada je sigurno prekinuti praćenje. U ovom istraživanju neoperirani bolesnici sa SCS nisu razvili pogoršanje komorbiditeta tijekom praćenja od 2 godine.

Danas se smatra da je vjerojatnost razvoja SCS veća ako se radi o tumorima većim od 3 cm (23). I u našem istraživanju je median veličine tumora kod bolesnika kod kojih je došlo do razvoja SCS bio 30(16-46) mm. Slično našim rezultatima i u drugim istraživanjima je zamijećena spontana remisija kod značajnog broja bolesnika sa SCS (24, 75, 76).

U našem istraživanju niti kod jednog bolesnika sa SCS nije došlo do razvoja pravog Cushingovog sindroma, a kod 3,4% bolesnika s inicijalno normalnim nalazima je tijekom praćenja od 2 godine došlo do razvoja SCS. I druga istraživanja su imala rezultate slične našima i potvrdila su da kod bolesnika sa SCS izuzetno rijetko dolazi do razvoja pravog Cushingovog sindroma (15, 75, 76).

S druge strane iznimka je istraživanje Barzona i suradnika u kojem je kumulativni rizik razvoja pravog Cushingovog sindroma kod bolesnika sa SCS bio 12,5% tijekom jedne godine (18). U istom istraživanju (18) je kumulativni procijenjeni rizik razvoja SCS bio 3,8% nakon 1 godine i 6,6% nakon 5 godina.

Na temelju naših rezultata, kao i rezultata dosadašnjih istraživanja, možemo zaključiti da se kod bolesnika sa SCS bez izraženih komorbiditeta, te kod bolesnika s NFA manjih od 3 cm endokrinološka evaluacija može sa velikom sigurnošću prekinuti nakon dvije godine praćenja.



#### **6.4. Prediktivna vrijednost koeficijenata apsorpcije na nativnoj kompjutoriziranoj tomografiji u razlikovanju adenoma od feokromocitoma i karcinoma kore nadbubrežne žlijezde**

Dosadašnja istraživanja su pokazala (30, 86) da je kod tumora gustoće manje od 10 HJ u pravilu riječ o adenomima kore nadbubrežne žlijezde. U ovom smo istraživanju kod operiranih bolesnika testirali prediktivnu vrijednost koeficijenata apsorpcije i veličine tumora u razlikovanju adenoma od karcinoma i feokromocitoma. Vrijednost koeficijenata apsorpcije  $\leq 10$  HJ imala je osjetljivost od 65,1% za razlikovanje adenoma od karcinoma i feokromocitoma, a specifičnost 100%, što znači da su svi tumori s  $HJ \leq 10$  sigurno adenomi i niti jedan bolesnik s feokromocitomom ili adrenokortikalnim karcinomom i metastazom nije imao gustoću manju od 10 HJ. Pored toga, svi bolesnici s gustoćom tumora  $\leq 10$  HJ su imali uredne količine metanefrina i normetanefrina u 24h urinu na početku istraživanja i nakon dvije godine praćenja. Sukladno ovim rezultatima, iako sve smjernice (3, 37, 38) preporučuju isključivanje feokromocitoma u svih bolesnika s incidentalomom nadbubrežne žlijezde, smatramo da to nije neophodno učiniti kod tumora koji imaju koeficijente apsorpcije manje od 10 HJ. Slične zaključke je donijelo i istraživanje u kojem su analizirani incidentalomi nadbubrežnih žlijezdi gustoće  $< 10$  HJ i niti u jednog bolesnika nisu nađene povećane količine metanefrina i normetanefrina, s druge strane u istom istraživanju kod niti jednog bolesnika s feokromocitomom gustoća tumora nije bila  $< 10$  HJ (40).

Bolesnici s koeficijentima apsorpcije na nativnom CT-u  $\leq 10$  HJ imali su značajno manje tumore, tumori su češće bili obostrani, rjeđe su bili funkcionalni, a manji broj ih je bio podvrgnut operativnom zahvatu. U dijagnostičkoj obradi treba stoga veću pozornost obratiti tumorima veće gustoće budući da su klinički značajniji u smislu malignog potencijala i funkcionalnosti tumora.

## **6.5. Testiranje trenutno važećeg postupnika za obradu i praćenje incidentaloma nadbubrežne žlijezde i prijedlog promjena**

Hrvatske smjernice za obradu, praćenje i liječenje bolesnika s incidentalomom nadbubrežne žlijezde (38) objavljene su 2010. godine ( slika 8).

U našem istraživanju kod 86,2% bolesnika koji su praćeni kroz dvije godine nije nađeno promjene u veličini i drugim morfološkim osobinama tumora. Posebno se uočilo da su promjene izuzetno rijetke kod tumora manjih od 2 cm, stoga smatramo da kod takvih tumora ako su niske gustoće nije potrebno nikakvo radiološko već samo kliničko praćenje. Isto tako radiološko praćenje nije potrebno ako se radi o cistama i mijelolipomima. Posebnu pažnju je potrebno obratiti mlađim ljudima s većim tumorima budući da kod njih postoji veća šansa da je riječ o karcinomu kore nadbubrežne žlijezde.

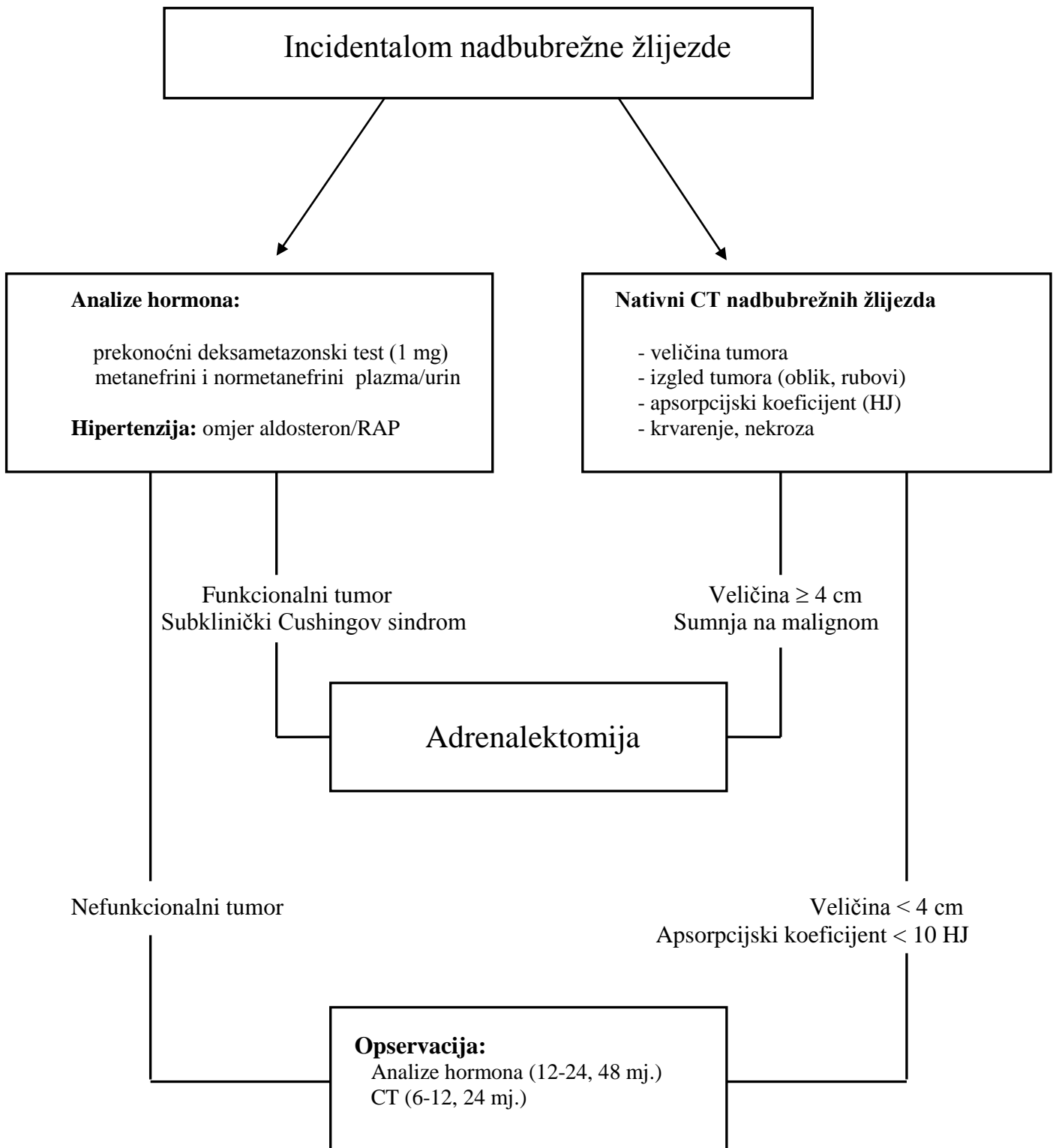
Dosadašnje smjernice preporučuju učiniti probir na feokromocitom kod svih bolesnika s tumorom nadbubrežne žlijezde. U ovom istraživanju su svi bolesnici s feokromocitomom imali gustoću tumora  $> 10$  HJ, a s druge strane u svih bolesnika s tumorima gustoće  $< 10$  HJ izmjerene su normalne količine metanefrina i normetanefrina u urinu, stoga smatramo da kod tumora niske gustoće nije neophodno raditi probir na feokromocitom.

U praćenju bolesnika s incidentalomom nadbubrežne žlijezde dosadašnje smjernice preporučuju mjerenje koncentracije kortizola u prekonocnom deksametazonskom testu, određivanje koncentracije metanefrina i normetanefrina u plazmi ili količine metanefrina i normetanefrina u urinu i određivanje omjera aldosteron/RAP jednom godišnje tijekom 2-4 godine. Budući da u ovom istraživanju tijekom dvije godine praćenja nije dijagnosticiran niti jedan novi feokromocitom niti PHA smatramo da navedene pretrage nije potrebno ponavljati tijekom praćenja.

Što se tiče sekrecije kortizola može se očekivati da se u dijela bolesnika tijekom vremena razvije SCS. Dijagnostičku obradu potrebno je stoga nastaviti slijedećih 2-4 godine, prvenstveno kod bolesnika kod kojih se uoči pogoršanje kliničkih komponenti metaboličkog sindroma. Rezultati ovog istraživanja su pokazali da je kod bolesnika sa SCS moguće prekinuti praćenje nakon dvije godine, a eventualnu reevaluaciju učiniti samo u slučaju pogoršanja komorbiditeta koji su dio metaboličkog sindroma.

Što se tiče tumora koji imaju niske koeficijente apsorpcije ( $HJ \leq 10$ ) na nativnom CT-u malo je vjerojatno da se radi o zloćudnim tvorbama, stoga ako se na kontrolnoj radiološkoj snimci nakon 6-12 mjeseci ne nađe promjena u veličini i izgledu tumora, daljnje radiološko praćenje se može obustaviti.

U obradi i praćenju veću je pozornost potrebno posvetiti tumorima gustoće  $> 10$  HJ budući da se kod njih češće radi o zloćudnim i/ili funkcionalnim tumorima.



Slika 8. Algoritam dijagnostike i liječenja incidentaloma nadbubrežne žlijezde, preuzeto iz Kastelan i sur. 2010 (38).

## 7. ZAKLJUČCI

1. Većina incidentaloma nadbubrežne žlijezde (86,2%) ne mijenja svoja morfološka i funkcionalna svojstva tijekom vremena.
2. Učestalost metaboličkog sindroma veća je u bolesnika sa subkliničkim Cushingovim sindromom (50%) u usporedbi s bolesnicima koji imaju nefunkcionalne adenome (26,9%).
3. Koeficijenti apsorpcije <10 HJ na nativnom CT-u imaju 100% specifičnost za isključenje dijagnoze adrenokortikalnog karcinoma, feokromocitoma i metastaze
4. Svi bolesnici s feokromocitomom u ovom istraživanju (N=17) su imali koeficijente apsorpcije > 10 HJ, stoga smatramo da kod tumora gustoće ≤10 HJ nije neophodno raditi probir na feokromocitom.
5. Veličina tumora ≥4 cm ima osjetljivost 85,3% i specifičnost 46,7% za dijagnozu adrenokortikalnog karcinoma.
6. Adrenokortikalni karcinomi i feokromocitomi su značajno veći od funkcionalnih adenoma (75(45-176) prema 39,5(10-72)  $p < 0,001$  i 55(16-90) prema 39,5(10-72)  $p = 0,013$ ).
7. Kod 319 bolesnika s incidentalomom nadbubrežne žlijezde praćenih u ovom istraživanju NFA je dijagnostificiran s učestalošću 72,4%, zatim funkcionalni adenom/hiperplazija u 14,4%, feokromocitom u 5,3%, a adrenokortikalni karcinom u 3,4% bolesnika.
8. U istraživanju je nađena značajna povezanost karcinoma kore nadbubrežne žlijezde s dobi ( $r = 0,938$ ;  $p = 0,043$ ; C.I. 0,881-0,998) i veličinom tumora ( $r = 1,056$ ;  $p = 0,002$ ; C.I. 1,022-1,093), odnosno bolesnici s karcinomom kore nadbubrežne žlijezde su bili mlađi i mali su veće tumore.
9. Funkcionalni tumori su značajno veći od nefunkcionalnih (39,5(10-72) prema 25(10-120)  $p < 0,001$ ).
10. Tumori promjera manjeg od 3 cm su rijetko funkcionalni.
11. Nakon 2. godine praćenja u 3,4% bolesnika s NFA došlo je do razvoja SCS, nasuprot tome kod niti jednog bolesnika s NFA nije nađen feokromocitom niti primarni hiperaldosteronizam.
12. Kod 22 operiranih bolesnika sa SCS posljedična remisija bolesti dovela je do poboljšanja regulacije hipertenzije i smanjenja tjelesne mase. Ipak potrebno je

istaknuti da istraživanje nije osmišljeno na način da se može dati definitivan odgovor na pitanje koje bolesnike sa SCS je potrebno operirati.

13. Rezultati istraživanja pokazuju da dugotrajno radiološko praćenje (>1 godine) nije potrebno kod tumora koji imaju niske koeficijente apsorpcije.
14. U obradi i praćenju veću je pozornost potrebno posvetiti tumorima gustoće > 10 HJ budući da se kod njih češće radi o zloćudnim i/ili funkcionalnim tumorima.

## 8. SAŽETAK

Cilj ovog istraživanja je bio ispitati kliničku vrijednost trenutno važećih smjernica za praćenje i liječenje bolesnika s incidentalomom nadbubrežne žlijezde. U istraživanje je uključeno 319 bolesnika, od kojih je njih 174 praćeno tijekom dvije godine. Medijan dobi ispitanika je bio 58,2 godine, a 65,2% ispitanika su bile žene. Najčešće se radilo o NFA u 72,4% bolesnika. Funkcionalni dobroćudni tumori su nađeni u 20,7% bolesnika, a najčešće se radilo o subkliničkom Cushingovom sindromu (SCS) koji je dokazan u 11,3% bolesnika, 5,3% bolesnika imalo je feokromocitom, a njih 3,8% primarni hiperaldosteronizam (PHA). Karcinom kore nadbubrežne žlijezde dijagnosticiran je u 3,4% ispitanika. Bolesnici s funkcionalnim adenomima su imali značajno veće tumore od bolesnika s nefunkcionalnim adenomima (39,5(10-72) prema 24(10-120),  $p < 0,001$ ). Usporedbom metaboličkih parametara kod 36 bolesnika sa SCS i 231 bolesnika sa nefunkcionalnim adenomima (NFA) nađeno je da su bolesnici sa SCS imali su veći ITM ( $p = 0,019$ ). Operirano je 77 (24,1%) bolesnika, koji su bili značajno mlađi (55(25-78) prema 59,8(32,3-86),  $p = 0,002$ ) i imali su veće tumore (58,5(16-176) prema 24(10-55),  $p < 0,001$ ) od neoperiranih bolesnika. Prema patohistološkim dijagnozama, najčešće se radilo o adenomu/hiperplaziji nadbubrežne žlijezde koji su nađeni u 37 bolesnika, zatim feokromocitomu u 17 bolesnika, adrenokortikalni karcinom je imalo 11 bolesnika, a metastaze drugih tumora u nadbubrežnu žlijezdu 3 bolesnika. Upotrebom logističke regresije je dobivena značajna povezanost dijagnoze karcinoma kore nadbubrežne žlijezde s dobi ( $r = 0,938$ ;  $p = 0,043$ ; C.I. 0,881-0,998) i veličinom tumora ( $r = 1,056$ ;  $p = 0,002$ ; C.I. 1,022-1,093). U bolesnika kod kojih je tumor bio  $> 6$  cm osjetljivost za dijagnozu karcinoma kore nadbubrežne žlijezde bila je 97,9%, a specifičnost 26,7%. Najbolji omjer osjetljivosti od 85,3% i specifičnosti 46,7% je nađen kod veličine tumora od 4 cm. Od 36 bolesnika sa SCS, operirano je njih 22, a nakon adrenalektomije su bolesnici imali značajno niži ITM ( $p = 0,01$ ) te bolju regulaciju arterijskog tlaka ( $p = 0,006$ ).

Kod većine bolesnika (86,2%) koji su praćeni tijekom dvije godine nije došlo do promjene u veličini tumora. Kod 8 bolesnika (4,6%) je nakon dvije godine nađeno povećanje tumora, koje nije bilo klinički značajno. Kod 11 bolesnika (6,3%) je došlo do značajnog smanjenja veličine tumora, a kod 5 bolesnika (2,9%) je tijekom praćenja došlo do nestanka tumora.

Kod niti jednog bolesnika tijekom praćenja nije došlo do razvoja primarnog hiperaldosteronizma ili feokromocitoma. Kod 8 bolesnika sa SCS je došlo do spontane remisije, dok je kod 6 bolesnika koji su inicijalno imali NFA nakon dvije godine došlo do razvoja SCS.

Bolesnici s feokromocitomom, karcinomom kore nadbubrežne žlijezde i metastazama su svi imali tumore gustoće > 10 HJ. Specifičnost koeficijenta apsorpcije tumora <10 HJ u isključenju dijagnoze karcinoma, feokromocitoma i metastaza bila je 100%.

Na temelju ovog istraživanja možemo zaključiti da se kod incidentaloma nadbubrežne žlijezde niskih koeficijenta apsorpcije (<10 HJ) uvijek radi o dobroćudnim tumorima te stoga nije neophodno dugotrajno radiološko praćenje. Isto tako, naši rezultati također ne ukazuju na potrebu probira na feokromocitom, niti praćenje zbog mogućnosti nastanka feokromocitoma i PHA u ovih bolesnika. S obzirom na mogućnost razvoja SCS trebalo bi nastaviti kliničko i dijagnostičko praćenje najmanje dvije godine, posebno kod bolesnika s komorbiditetima koji mogu biti posljedica povišene sekrecije kortizola.

**Ključne riječi:** incidentalomi nadbubrežne žlijezde, subklinički Cushingov sindrom, feokromocitom, primarni hiperaldosteronizam, adrenokortikalni karcinom



## 9. SUMMARY

### Clinical and biochemical characteristics of patients with adrenal incidentalomas

**Kraljević Ivana, 2015**

The aim of this study was to examine the current guidelines for the monitoring and treatment of patients with adrenal incidentalomas. This prospective study included 319 patients, out of which 174 completed follow up in 2 years. Functional benign tumors were found in 20.7% of patients. Most often, in 11.3% of patients, it was subclinical Cushing's syndrome (SCS), while 5.3% of patients had pheochromocytoma, and 3.8% of patients had primary aldosteronism. Adrenocortical carcinoma was diagnosed in 3.4% of patients. 24.1% of patients underwent surgery. In 86.2% of the patients who were followed for two years there was no change in the tumor size. In 8 patients (4.6%) the tumor size was found to have increased. In 5 patients (2.9%) tumors disappeared, and in 11 patients (6.3%) a significant reduction in tumor size occurred during the follow-up period. After two years, no new patients were found with primary aldosteronism or pheochromocytoma, but 6 patients developed SCS. Patients with pheochromocytoma, adrenocortical cancer and adrenal metastases had absorption coefficients on the native CT > 10 HU. According to our study we can conclude that adrenal incidentaloma with low absorption coefficients are benign tumors and therefore do not require long-term radiological monitoring, or necessitate screening for pheochromocytoma in such patients. Likewise, in the long term monitoring of NFA, it is not necessary to examine the possibility of pheochromocytoma or PHA development. However, because of the possibility of developing the SCS, it is necessary to continue clinical and diagnostic follow-up for SCS, for the duration of least two years.

**Key words:** adrenal incidentaloma, subclinical Cushing syndrome, pheochromocytoma, primary aldosteronism, adrenocortical carcinoma

## 10. Popis literature:

1. Chidiac RM, Aron DC. Incidentalomas. A disease of modern technology. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997;26:233-53.
2. Aron DC. The adrenal incidentaloma: disease of modern technology and public health problem. *Rev Endocr Metab Disord* 2001;2:335-42.
3. M Terzolo, A Stigliano, I Chiodini i sur. AME Position Statement on adrenal incidentaloma. *Eur J Endocrinol* 2011;164:851-70.
4. Griffing GT. A-I-D-S: the new endocrine epidemic. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:1530-1.
5. Young Jr WF. Clinical practice. The incidentally discovered adrenal mass. *N Engl J Med* 2007;356:601-10.
6. Nieman L. Approach to the Patient with an Adrenal Incidentaloma. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:4106-13.
7. Mansmann G, Lau J, Balk E, Rothberg M, Miyachi Y i Bornstein SR. The clinically inapparent adrenal mass: update in diagnosis and management. *Endocr Rev* 2004;25:309-40.
8. Grumbach MM, Biller BMK, Braunstein GD i sur. Management of the clinically inapparent adrenal mass ('Incidentaloma'). *Ann Intern Med* 2003;138:424-9.
9. Benitah N, Yeh BM, Qayyum A, Williams G, Breiman RS i Coakley FV. Minor morphologic abnormalities of adrenal glands at CT: prognostic importance in patients with lung cancer. *Radiology* 2005;235:517-22.
10. Peppercorn PD, Grossman AB, Reznick RH. Imaging of incidentally discovered adrenal masses. *Clin Endocrinol (Oxf.)* 1988;48:379-88.
11. Bovio S, Cataldi A, Reimondo G, i sur. Prevalence of adrenal incidentaloma in a contemporary computerized tomography series. *J Endocrinol Invest* 2006;29:298-302.
12. Herrera MF, Grant CS, van Heerden JA, Sheedy PF, Ilstrup DM. Incidentally discovered adrenal tumors: an institutional perspective. *Surg* 1991;110:1014-21.
13. Kloos RT, Gross MD, Francis IR, Korobkin M, Shapiro B. Incidentally discovered adrenal masses. *Endocr Rev* 1995;16:460-84.

14. Reinhard C, Saeger W i Schubert B. Adrenocortical nodules in post-mortem series. Development, functional significance, and differentiation from adenomas. *Gen Diagn Path* 1996;141:203–8.
15. Terzolo M, Bovio S, Reimondo G i sur. Subclinical Cushing's syndrome in adrenal incidentalomas. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2005;34:423–39.
16. Mario Musella, Giovanni Conzo, Marco Milone i sur. Preoperative workup in the assessment of adrenal incidentalomas: outcome from 282 consecutive laparoscopic adrenalectomies. *BMC Surgery* 2013; 13:57.
17. Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G i sur. A Survey on adrenal incidentaloma in Italy. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:637-44.
18. Barzon L, Sonino N, Fallo F, Palu G i Boscaro M. Prevalence and natural history of adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrin* 2003;149:273-85.
19. Patocs A, Toth M, Barta C i sur. Hormonal evaluation and mutation screening for steroid 21-hydroxylase deficiency in patients with unilateral and bilateral adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol* 2002;147:349-55.
20. Beuschlein F, Shulze E, Mora P i sur. Steroid 21-hydroxylase mutations and 21 hydroxylase messenger ribonucleic acid expression in human adrenocortical tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2585-8.
21. Aron D, Terzolo M, Cawood TJ. Adrenal incidentalomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2012;26:69-82.
22. NIH state of the science statement on management of the clinically inapparent adrenal mass („incidentaloma“). *NIH Consens State Sci Statements* 2002;19:1-25.
23. Libè R, Dall'Asta C, Barbetta L, Baccarelli A, Beck-Peccoz P, Ambrosi B. Long-term follow-up study of patients with adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol* 2002;147:489-94.
24. Bernini GP, Moretti A, Oriandini C, Bardini M, Taurino C, Salvetti A. Long-term morphological and hormonal follow-up in a single unit on 115 patients with adrenal incidentalomas. *Br J Cancer* 2005;92:1104-9.
25. Yener S, Ertlav S, Secil M, i sur. Prospective evaluation of tumor size and hormonal status in adrenal incidentalomas. *J Endocrinol Invest* 2010;33:32-6.

26. Bülow B, Jansson S, Juhlin C, i sur. Adrenal incidentaloma - follow-up results from a Swedish prospective study. *Eur J Endocrinol* 2006;154:419-23.
27. Bülow B, Ahrén B; Swedish Research Council Study Group of Endocrine Abdominal Tumours. Adrenal incidentaloma--experience of a standardized diagnostic programme in the Swedish prospective study. *J Intern Med* 2002;252:239-46.
28. Cawood TJ, Hunt PJ, O'Shea D, Cole D & Soule S. Recommended evaluation of adrenal incidentalomas is costly, has high falsepositive 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.
29. Falke TH, Sandler MP. Classification of silent adrenal masses: time to get practical. *J Nucl Med* 1994;35:1152–4.
30. Hamrahian AH, Ioachimescu A, Remer E, i sur. Clinical Utility of Noncontrast Computed Tomography Attenuation Value (Hounsfield Units) to Differentiate Adrenal Adenomas/Hyperplasias from Nonadenomas: Cleveland Clinic Experience. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90: 871–7.
31. Park B, Kim C i Kim B. Adrenal incidentaloma detected on triphasic helical CT: evaluation with modified relative percentage of enhancement washout values. *Br J Radiol* 2008;81:526–30.
32. Park B, Kim B, Ko K, Jeong S i Kwon G. Adrenal masses falsely diagnosed as adenomas on unenhanced and delayed contrast-enhanced computed tomography: Pathological correlation. *Eur Radiol* 2006;26:642–7.
33. Outwater EK, Siegelman ES, Huang AB, Birnbaum BA. Adrenal masses: correlation between CT attenuation value and chemical shift ratio at MR imaging with in-phase and opposed-phase sequences. *Radiol* 1996;200:749–52.
34. Blake MA, Cronin CG i Boland GW. Adrenal imaging. *Am J Roentgenol* 2010;194:1450–60.
35. Yun M, Kim W, Alnafisi N i sur. <sup>18</sup>F-FDG PET in characterizing adrenal lesions detected on CT or MRI. *J Nucl Med* 2001;42:1795–9.

36. Ko MK, Park CS, Byun SS, i sur. Utility of F-18 FDG-PET in detecting primary aldosteronism in patients with bilateral adrenal incidentalomas. *J Korean Med Sci* 2013;28:489-92.
37. Zeiger MA, Thompson GB, Duh QY, i sur. American Association of Clinical Endocrinologists; American Association of Endocrine Surgeons. American Association of Clinical Endocrinologists and American Association of Endocrine Surgeons Medical Guidelines for the Management of Adrenal Incidentalomas: executive summary of recommendations. *Endocr Pract* 2009;15:450-3.
38. Kastelan D, Dusek T, Aganović I, i sur. Management of adrenal incidentaloma: the position statement of the Croatian referral center for adrenal gland disorders. *Lijec Vjesn* 2010;132:71-5.
39. Morelli V., Masserini B., Salcuni A.S. i sur. Subclinical hypercortisolism: correlation between biochemical diagnostic criteria and clinical aspects. *Clin Endocrinol* 2010;73:161–6.
40. Sane T., Schalin-Jantti C., M. Raade. Is Biochemical Screening for Pheochromocytoma in Adrenal Incidentalomas Expressing Low Unenhanced Attenuation on Computed Tomography Necessary? *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:2077–83.
41. Ross NS. Epidemiology of Cushing's syndrome and subclinical disease. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 1994;23:539-546.
42. Shen J, Sun M, Zhou B, Yan J. Nonconformity in the Clinical Practice Guidelines for Subclinical Cushing's Syndrome: Which Guidelines Are Trustworthy? *Eur J Endocrinol* 2014;171:421-31.
43. Osella G, Terzolo M, Borretta G, i sur. Endocrine evaluation of incidentally discovered adrenal masses (incidentalomas). *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:1532–39.
44. Flecchia D, Mazza E, Carlini M, i sur. Reduced serum levels of dehydroepiandrosterone sulphate in adrenal incidentalomas: a marker of adrenocortical tumour. *Clin Endocrinol* 1995;42:129–34.
45. Ambrosi B, Peverelli S, Passini E, i sur. Abnormalities of endocrine function in patients with clinically 'silent' adrenal masses. *Eur J Endocrinol* 1995;132:422–8.

46. Bencsik Z, Szabolcs I, Kovacs Z, i sur. Low dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S) level is not a good predictor of hormonal activity in nonselected patients with incidentally detected adrenal tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:1726–9.
47. Emral R, Ulysal AR, Asik M i sur. Prevalence od subclinical Cushing's syndrome in 70 patients with adrenal incidentaloma: clinical, biochemical and surgical outcomes. *Endocr* 2003;50:399-408.
48. Rossi R, Tauchmanova L, Luciano A i sur. Subclinical Cushing's syndrome in patients with adrenal incidentaloma:clinical and biochemical features. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1440-8.
49. Terzolo M, Pia A, Ali A i sur. Adrenal incidentaloma: A new cause of the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:998-1003.
50. Midorikawa S, Sanada H, Shigeatsu H i sur. The improvement of insulin resistance in patients with adrenal incidentaloma by surgical resection. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;54:797-804.
51. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM i sur. Harmonizing the Metabolic Syndrome. *Circulation*. 2009;120:1640–5.
52. Torlontano M, Chiodini I, Pileri M i sur. Altered bone mass and turnover in female patients with adenal incidentaloma: the efect of subclinical hypercortisolism. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:2381-5.
53. Chiodini I, Tauchmanovà L, Torlontano M i sur. Bone Involvement in Eugonadal Male Patients with Adrenal Incidentaloma and Subclinical Hypercortisolism. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:5491-4.
54. Osella G, Reimondo G, Peretti P i sur. The patients with incidentally discovered adrenal adenoma (incidentaloma) are not at increased risk of osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:604–7.
55. Terzolo M, Reimondo G, Angeli A. Definition of an optimal strategy to evaluate and follow-up adrenal incidentalomas: time for further research. *Eur J Endocrinol* 2009;161:529-32.
56. Toniato A, Merante-Boschin I, Opocher G, Pelizzo MR, Schiavi F, Ballotta E. Surgical versus conservative management for subclinical Cushing syndrome in adrenal incidentalomas: a prospective randomized study. *Ann Surg* 2009;249:388-91.

57. Tsuiki M, Tanabe A, Takagi S, Naruse M, Takano K. Cardiovascular risks and their long-term clinical outcome in patients with subclinical Cushing's syndrome. *Endocr J*. 2008;55:737-45.
58. Iacobone M, Citton M, Viel G i sur. Adrenalectomy may improve cardiovascular and metabolic impairment and ameliorate quality of life in patients with adrenal incidentalomas and subclinical Cushing's syndrome. *Surg* 2012;152:991-7.
59. Di Dalmazi G, Berr CM, Fassnacht M, Beuschlein F, Reincke M. Adrenal Function After Adrenalectomy for Subclinical Hypercortisolism and Cushing's Syndrome: A Systematic Review of the Literature. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:2637-45.
60. Murai M, Baba S, Nakashima J, Tachibana M. Management of incidentally discovered adrenal masses. *World J Urol* 1999;17:9–14.
61. Androulakis II, Kaltsas G, Piaditis G, Grossman AB. The clinical significance of adrenal incidentalomas. *Eur J Clin Invest* 2011;41:552-60.
62. Lenders JW, Eisenhofer G, Mannelli M, Pacak K. Pheochromocytoma. *Lancet* 2005;366:665–75.
63. Mannelli M, Ianni L, Cilotti A i sur. Pheochromocytoma in Italy: a multicentric retrospective study. *Eur J Endocrinol* 1999;141:619–24.
64. Kopetschke R, Slisko M, Kilisli A i sur. Frequent incidental discovery of pheochromocytoma: data from a German cohort of 201 pheochromocytoma. *Eur J Endocrinol* 2009;161:355–61.
65. Amar L, Servais A, Gimenez-Roqueplo AP i sur. Year of diagnosis, features at presentation, and risk of recurrence in patients with pheochromocytoma or secreting paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2110–6.
66. Funder JW, Carey RM, Fardella C i sur. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3266–81.
67. Médeau V, Moreau F, Trinquart L i sur. Clinical and biochemical characteristics of normotensive patients with primaryaldosteronism: a comparison with hypertensive cases. *Clin Endocrinol* 2008;69:20–8.

68. Fassnacht M, Allolio B. Clinical management of adrenocortical carcinoma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009;23:273–289.
69. Kerkhofs TM, Verhoeven RH, Van der Zwan JM, i sur. Adrenocortical carcinoma: a population-based study on incidence and survival in the Netherlands since 1993. *Eur J Cancer* 2013;49:2579–86.
70. Allolio B, Fassnacht M. Clinical review: Adrenocortical carcinoma: clinical update. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;9:2027-37.
71. Kasperlik-Zaluska AA, Słowińska-Szrednicka J, Rosłonowska E, i sur. Bilateral, incidentally found adrenal tumours - results of observation of 1790 patients registered at a single endocrinological centre. *Endokrynol Pol.* 2010;61:69-73.
72. Fassnacht M, Terzolo M, Allolio B i sur. FIRM-ACT Study Group. Combination chemotherapy in advanced adrenocortical carcinoma. *N Engl J Med.* 2012;366:2189-97.
73. Barzon L, Fallo F, Sonino N, Boscaro M. Development of overt Cushing's syndrome in patients with adrenal incidentaloma. *Eur J Endocrinol* 2002;146:61–66.
74. Vassilatou E, Vryonidou A, Michalopoulou S, i sur. Hormonal activity of adrenal incidentalomas: results from a long-term follow-up study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009;70:674-9.
75. Wachenfeld C, Beuschlein F, Zwermann O, Mora P i sur. Discerning malignancy in adrenocortical tumors: are molecular markers useful? *Eur J Endocrinol* 2001;145:335–41.
76. Falke T, Sandler M. Classification of silent adrenal masses: time to get practical. *J Nucl Med* 1994;35:1152–4.
77. Gallus S, Lugo A, Murisic B, Bosetti C, Boffetta P, La Vecchia C. Overweight and obesity in 16 European countries. *Eur J Nutr.* 2014.
78. Morelli V, Palmieri S, Salcuni AS i sur. Bilateral and unilateral adrenal incidentalomas: biochemical and clinical characteristics. *Eur J Endocrinol* 2013;168:235–41.
79. Vassiliadi DA, Ntali G, Vicha E, Tsagarakis S. High prevalence of subclinical hypercortisolism in patients with bilateral adrenal incidentalomas: a challenge to management. *Clin Endocrinol* 2011;74:438–44.



80. Vassilatou E, Vryonidou A, Ioannidis D, Paschou SA, Panagou M, Tzavara I. Bilateral adrenal incidentalomas differ from unilateral adrenal incidentalomas in subclinical cortisol hypersecretion but not in potential clinical implications. *Eur J Endocrinol.* 2014;171:37-45.
81. Androulakis II, Kaltsas GA, Kollias GE i sur. Patients with apparently nonfunctioning adrenal incidentalomas may be at increased cardiovascular risk due to excessive cortisol secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99: 2754–2762.
82. Di Dalmazi, Vicennati V, Rinaldi E i sur. Progressively increased patterns of subclinical cortisol hypersecretion in adrenal incidentalomas differently predict major metabolic and cardiovascular outcomes: a large cross-sectional study. *Eur J Endocrinol.* 2012;166:669–677.
83. Kolčić I, Vorko-Jović A, Salzer B, Smoljanović M, Kern J, Vuletić S. Metabolic syndrome in a metapopulation of Croatian island isolates. *Croat Med J* 2006;47:585-92.
84. Chiodini I, Morelli V, Salcuni AS i sur. Beneficial metabolic effects of prompt surgical treatment in patients with an adrenal incidentaloma causing biochemical hypercortisolism. *J Clin Endocrinol Metab* 2010.;95:2736–45.
85. Pantalone K, Gopan T, Remer EM i sur. Change in adrenal mass size as a predictor of a malignant tumor. *Endocr Pract.* 2010;16:577-87.
86. Patel J, Davenport MS, Cohan RH, Caoili EM. Can established CT attenuation and washout criteria for adrenal adenoma accurately exclude pheochromocytoma? *Am J Roentgenol.* 2013;201:122-7.

## 11. ŽIVOTOPIS

Ivana Kraljević, dr. med., specijalist internist i subspecijalist endokrinolog i dijabetolog, rođena je u Zagrebu 28. studenog 1978. godine. Maturirala je u II. gimnaziji u Zagrebu. Diplomirala je u srpnju 2003. godine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Obavezni pripravnički staž obavila je u KBC Zagreb nakon čega je 2004. godine položila državni ispit. Znanstveni poslijediplomski studij 'Biomedicina i zdravstvo' na Medicinskom fakultetu u Zagrebu upisala je 2004. godine. 2010.g. je položila specijalistički ispit iz interne medicine i od tada radi u Zavodu za endokrinologiju Klinike za unutrašnje bolesti, KBC Zagreb, a 2014. g. je položila ispit iz uže specijalnosti endokrinologije i dijabetologije. Njezino uže područje interesa su šećerna bolest tip 1 i upotreba inzulinskih pumpi u liječenju šećerne bolesti, bolesti hipofize i nadbubrežne žlijezde. Autor je i koautor 17 znanstvenih i stručnih radova od kojih je 13 objavljeno u časopisima indeksiranima u Current Contents. Udana je i majka je dvoje djece.