




Izmjene i dopune preporuka za dijagnostiku i liječenje bolesnika s incidentalomom nadbubrežne žlijezde – 2019. godina

Management of patients with adrenal incidentaloma – 2019 update

Darko Kaštelan¹, Karin Zibar Tomšić¹ , Ivana Kraljević¹, Nikola Knežević², Ana Marija Alduk³, Tanja Škorić Polovina¹, Mirsala Solak¹, Annemarie Balaško¹, Hrvoje Popovac¹, Milena Gnjidić⁴, Tina Dušek¹

¹Zavod za endokrinologiju, Klinika za unutrašnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb i Referentni Centar Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi RH za bolesti nadbubrežne žlijezde, KBC Zagreb

²Klinika za urologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb

³Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb

⁴Klinika za onkologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb

Deskriptori

TUMORI NADBUBREŽNE ŽLIJEZDE – dijagnoza, liječenje;
KORTIZOL – u krvi; SLUČAJNI NALAZI;
SMJERNICE; HRVATSKA

Descriptors

ADRENAL GLAND NEOPLASMS – diagnosis, therapy;
HYDROCORTISONE – blood; INCIDENTAL FINDINGS;
PRACTICE GUIDELINES AS TOPIC; CROATIA

SAŽETAK. Zadnjih desetak godina došlo je do značajnih promjena u zdravstvenom zbrinjavanju bolesnika s incidentalomima nadbubrežne žlijezde koje su rezultirale novim preporukama za dijagnostiku i liječenje ovih bolesnika napravljenim u suradnji Europskoga endokrinološkog društva i Europske mreže za istraživanje tumora nadbubrežne žlijezde. Na temelju navedenih preporuka i višegodišnjega vlastitog iskustva Referentni centar Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske za bolesti nadbubrežne žlijezde predlaže izmjene i dopune preporuka za dijagnostiku i liječenje ovih bolesnika objavljenih u *Liječničkom vjesniku* 2010. godine.

SUMMARY. In the last decade, the clinical care of patients with adrenal incidentaloma has been significantly changed which prompted the European Society of Endocrinology and European Network for the Study of Adrenal Tumors to develop an updated clinical practice guideline for the management of these patients. In accordance with the aforementioned recommendations and based on its own experience, the Croatian Referral Center for adrenal gland disorders provides an update of the previous guideline for the clinical management of patients with adrenal incidentaloma published in *Liječnički vjesnik* in 2010.

Incidentalomi nadbubrežne žlijezde predstavljaju slučajan nalaz tumora tijekom dijagnostičke obrade koja nije rađena zbog sumnje na bolest nadbubrežne žlijezde, već zbog evaluacije nekoga drugog stanja ili simptoma. Posljednjih se dvadesetak godina, s obzirom na sve veću dostupnost radioloških dijagnostičkih metoda (kompjutorizirana tomografija [CT], magnetna rezonancija [MR]), prevalencija incidentaloma nadbubrežnih žlijezdi značajno povećala te u populaciji starijoj od 50 godina ona iznosi 3%, a u populaciji starijoj od 70 godina > 7%.¹

Incidentalomi nadbubrežne žlijezde najčešće su nefunkcionalni adenomi kore nadbubrežne žlijezde koji tijekom vremena ne mijenjaju svoje morfološke i biokemijske karakteristike i kod kojih, sukladno navedenom, nije potrebno liječenje niti daljnje kliničko praćenje.^{2,3,4} Nasuprot tomu, sve do prije nekoliko godina stručne smjernice za dijagnostiku i liječenje incidentaloma nadbubrežne žlijezde uključivale su, u cilju praćenja kliničkog tijeka, višestruko ponavljanje hormonskih analiza i radiološkog snimanja u razdoblju od 2 do 5 godina od postavljanja dijagnoze.^{1,2,5,6} Ovakav pristup je zbog niske specifičnosti bio uzrokom velikog broja lažno pozitivnih nalaza, što je rezultiralo daljnjim povećanjem broja dijagnostičkih pretraga.^{3,7}

U cilju preispitivanja postojećih smjernica^{1,2,5,6} u našem je Centru u razdoblju od 2008. do 2013. godine provedeno kliničko istraživanje, koje je uključilo 319 bolesnika s incidentalomom nadbubrežne žlijezde, a rezultati su pokazali da je vjerojatnost da tumori koji su inicijalno dijagnosticirani kao dobroćudni i nefunkcionalni postanu zloćudni ili funkcionalni izuzetno mala. Sukladno tomu, zaključeno je da je dotadašnji način praćenja ovih bolesnika imao za posljedicu provođenje velikog broja nepotrebnih dijagnostičkih pretraga, nepotrebno izlaganje bolesnika ionizirajućem zračenju, povećanu tjeskobu bolesnika zbog neizvjesnosti vezane uz rezultate pretraga i, konačno, povećanje troškova u zdravstvenom sustavu.^{7,8} Iz navedenih je razloga 2016. godine radna skupina Europskoga endokrinološkog društva u suradnji s Europskom mrežom za istraživanje tumora nadbubrežne žlijezde (ESE-ENSAT) donijela nove preporuke za

Adresa za dopisivanje:

Dr. sc. Karin Zibar Tomšić, <https://orcid.org/0000-0002-1694-6891>
Zavod za endokrinologiju, Klinika za unutrašnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb,
e-pošta: karinzibar@gmail.com

Primljeno 29. listopada 2019., prihvaćeno 2. ožujka 2020.

TABLICA 1. PREPORUKE ZA DIJAGNOSTIKU I LIJEČENJE BOLESNIKA S INCIDENTALOMOM NADBUBREŽNE ŽLIJEZDE – RAZLIKE U PREPORUKAMA IZ 2010. I 2019. GODINE

TABLE 1. RECOMMENDATIONS FOR THE MANAGEMENT OF PATIENTS WITH ADRENAL INCIDENTALOMA – DIFFERENCE BETWEEN 2010 AND 2019 GUIDELINE

	2010.	2019.
Kontrolna radiološka evaluacija (veličina tumora < 4 cm, gustoća tumora ≤ 10 HJ) / Radiological follow-up (tumor size < 4 cm, tumor density ≤ 10 HU)	Kontrolna radiološka evaluacija nakon 6, 12 i 24 mjeseca / Radiological follow-up after 6, 12 and 24 months	Nije potrebna / Against further imaging
Inicijalna hormonska evaluacija / Initial hormonal work-up	Odrediti metanefrine i normetanefrine u plazmi ili urinu kod svih bolesnika / Measurement of metanephrine and normetanephrine in plasma or urine in all patients	Odrediti metanefrine i normetanefrine u plazmi ili urinu samo kod tumora gustoće > 10 HJ / Measurement of metanephrine and normetanephrine in plasma or urine only in patients with tumor density > 10 HU
Kontrolna hormonska evaluacija kod nefunkcionalnog tumora / Hormonal follow-up of nonfunctional tumor	Kontrolna hormonska evaluacija nakon 12, 24 i 48 mjeseci / Hormonal follow-up after 12, 24 and 48 months	Nije potrebna / Against further follow-up
Kirurško liječenje / Surgical treatment	Funkcionalni tumor / Functional tumor Autonomna sekrecija kortizola / Autonomous cortisol secretion Veličina tumora > 4 cm / Tumor size > 4 cm Porast veličine tumora / Tumor enlargement	Funkcionalni tumor / Functional tumor Autonomna sekrecija kortizola (individualiziran pristup ovisno o dobi i komorbiditetima) / Autonomous cortisol secretion (individualized approach depending on age and comorbidities) Gustoća tumora > 10 HJ (individualiziran pristup ovisno o veličini tumora i drugim radiološkim karakteristikama) / Tumor density > 10 HU (individualized approach depending on tumor size and other radiological characteristics) Porast veličine tumora / Tumor enlargement

dijagnostiku i liječenje bolesnika s incidentalomom nadbubrežne žlijezde.⁹ Na temelju svega navedenog, u daljnjem tekstu članka Referentni centar Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske za bolesti nadbubrežne žlijezde predlaže izmjene i dopune preporuka za dijagnostiku i liječenje bolesnika s incidentalomom nadbubrežne žlijezde (Tablica 1.) objavljenih u *Liječničkom vjesniku* 2010. godine.¹⁰

Općenite napomene

U 70–80% slučajeva incidentalomi nadbubrežne žlijezde imaju jasne benigne radiološke karakteristike (gustoća tumora na nativnoj snimci CT-a ≤ 10 Hounsfieldovih jedinica (HJ) ili gubitak signala > 35% na MR snimkama izvan faze) pa je na temelju radiološkog nalaza kod većine bolesnika moguće već na prvom pregledu potvrditi benignu prirodu tumora, čime se umanjuje izloženost dodatnim dijagnostičkim pretragama i anksioznost povezana s dijagnozom tumora.^{7,9}

Ako postoji sumnja da se radi o funkcionalnom ili o zloćudnom tumoru, odluka o liječenju i daljnjem praćenju treba biti donesena na sastanku multidisciplinar-

nog tima u centrima izvrsnosti koji imaju iskustva u liječenju ovih bolesnika.^{7,9}

Procjena hormonske aktivnosti incidentaloma nadbubrežne žlijezde

Kod svih bolesnika s incidentalomom nadbubrežne žlijezde potrebno je odrediti koncentraciju kortizola u prekonocnom deksametazonskom testu (primijeniti 1 mg deksametazona *per os* u 23 h i potom iduće jutro u 8 h izmjeriti kortizol u plazmi). Izuzetak su bolesnici kod kojih je veličina tumora < 15 mm kao i oni kod kojih rezultat testa neće utjecati na odluku o daljnjem liječenju ili kliničkom praćenju (npr. stariji bolesnici, bolesnici koji nemaju komorbiditete koji se mogu dovesti u vezu s povišenom koncentracijom kortizola).

- Koncentracija kortizola < 50 nmol/l isključuje „autonomno lučenje kortizola” (raniji naziv: subklinički Cushingov sindrom).¹¹
- Koncentracija kortizola 51–138 nmol/l upućuje na „moguće autonomno lučenje kortizola”.
- Koncentracija kortizola > 138 nmol/l upućuje na „autonomno lučenje kortizola”. Kod ovih bole-

snika potrebno je učiniti dodatne testove za analizu funkcije osi hipotalamus – hipofiza – nadbubrežna žlijezda kao što su mjerenje koncentracije ACTH u plazmi, kortizola u plazmi navečer (u 24 h) i slobodnog kortizola u 24-satnom urinu. Klinički i terapijski pristup ovim bolesnicima treba biti individualiziran i ovisi o rezultatima navedenih pretraga, dinamici njihovih promjena tijekom praćenja, dobi bolesnika i prisutnosti komorbiditeta povezanih s povišenom koncentracijom kortizola (šećerna bolest tipa 2, povišen krvni tlak, osteoporoza, centralni tip debljine, dislipidemija). Rizik razvoja klinički manifestnog Cushingovog sindroma tijekom praćenja je zanemariv.

Mjerenje serumske koncentracije aldosterona i reninske aktivnosti plazme (ili koncentracije renina) potrebno je samo kod bolesnika s incidentalomom nadbubrežne žlijezde koji imaju povišen krvni tlak ili neobjašnjivu hipokalijemiju.

Mjerenje metanefrina i normetanefrina u plazmi ili urinu nije potrebno učiniti kod svih bolesnika s incidentalomom nadbubrežne žlijezde, već samo ako je gustoća tumora na nativnoj snimci CT-a > 10 HJ.^{7,12}

Kod sumnje na karcinom nadbubrežne žlijezde, kao i kod kliničkih znakova hiperandrogenemije kod žena, odnosno hiperestrinizma kod muškaraca, potrebno je izmjeriti serumske koncentracije 17-OHP, DHEAs, androstendiona, testosterona i/ili estradiola.

Kliničko praćenje bolesnika s incidentalomom nadbubrežne žlijezde

Kod incidentaloma nadbubrežne žlijezde < 4 cm koji imaju radiološke karakteristike adenoma kore (gustoća tumora na nativnom CT-u ≤ 10 HJ) nije potrebno daljnje radiološko praćenje.

Gustoća tumora > 10 HJ može upućivati na zloćudni tumor pa se u tom slučaju preporučuje jedan od sljedećih postupaka:

- 1) Operativno liječenje tumora.
- 2) U kratkom vremenskom razdoblju učiniti radiološko snimanje drugom metodom kao što je CT s kontrastom ili MR s kemijskim pomakom. Brzina ispiranja kontrasta > 60 % na odgođenoj CT snimci učinjenoj nakon 10–15 minuta ili pad signala > 35 % na MR snimkama izvan faze karakteristični su za dobroćudni tumor.
- 3) Za 3 – 6 mjeseci ponoviti CT nadbubrežnih žlijezda bez kontrasta ili učiniti MR nadbubrežnih žlijezda radi praćenja dinamike rasta incidentaloma nadbubrežne žlijezde. Porast veličine tumora > 20 % (najmanje 5 mm) ukazuje na mogućnost maligne prirode tumora.
- 4) Biopsija tumora nadbubrežne žlijezde u pravilu se ne savjetuje u cilju postavljanja patohistološke

dijagnoze, osim u slučaju kada postoji druga maligna bolest i ako bi potvrda da je riječ o metastazi u nadbubrežnu žlijezdu imala implikacije na odluku o liječenju.

Kod nefunkcionalnih incidentaloma nadbubrežne žlijezde nije potrebno rutinski ponavljati hormonsku evaluaciju, već samo u slučaju razvoja kliničkih simptoma koji upućuju na pojačano lučenje nekog od hormona.

Kod bolesnika s „(mogućim) autonomnim lučenjem kortizola” potrebno je praćenje funkcije osi hipotalamus – hipofiza – nadbubrežna žlijezda tijekom 2–4 godine, a u slučaju kliničkog i laboratorijskog pogoršanja savjetuje se razmotriti kirurško liječenje. S druge strane, ako u navedenom razdoblju stanje ostane nepromijenjeno, daljnje praćenje treba biti individualizirano ovisno o prisutnosti i razvoju komorbiditeta povezanih s povišenom koncentracijom kortizola.

Kirurško liječenje incidentaloma nadbubrežne žlijezde

Kirurško liječenje incidentaloma nadbubrežne žlijezde savjetuje se kod funkcionalnih tumora i kod tumora čije radiološke karakteristike upućuju na mogućnost da se radi o zloćudnom tumoru.

Ako postoji indikacija za kirurško liječenje, savjetuje se odgovarajući operacijski zahvat učiniti u centru izvrsnosti u kojem se godišnje učini > 40 operacija tumora nadbubrežne žlijezde.

Kod tumora < 6 cm koji ne infiltriraju okolne strukture prednost se daje laparoskopskoj metodi operacije.

Kod bolesnika kojima je kirurško liječenje tumora nadbubrežne žlijezde preporučeno zbog „autonomnog lučenja kortizola” savjetuje se perioperativna primjena hidrokortizona.

Zaključak

Izmjene i dopune preporuka za dijagnostiku i liječenje incidentaloma nadbubrežne žlijezde temelje se na istovjetnim smjernicama Europskoga endokrinološkog društva donesenim 2016. godine, kao i na dugogodišnjem iskustvu Referentnog centra Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske za bolesti nadbubrežne žlijezde u liječenju ovih bolesnika. Smatramo da će navedene preporuke značajno racionalizirati dijagnostičku obradu, smanjiti izloženost bolesnika ionizirajućem zračenju i smanjiti troškove zdravstvenog zbrinjavanja bolesnika s incidentalomom nadbubrežne žlijezde.

LITERATURA

1. Terzolo M, Stigliano A, Chiodini I i sur. AME position statement on adrenal incidentaloma. *Eur J Endocrinol* 2011;164: 851–70.

2. Zeiger MA, Siegelman SS, Hamrahian AH. Medical and surgical evaluation and treatment of adrenal incidentaloma. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:2004–15.
3. Cawood TJ, Hunt PJ, O'Shea D *i sur.* Recommended evaluation of adrenal incidentalomas is costly, has high false-positive rates and confers a risk of fatal cancer that is similar to the risk of adrenal lesion becoming malignant; time for a rethink? *Eur J Endocrinol* 2009;161:513–27.
4. Young WF Jr. Clinical practice. The incidentally discovered adrenal mass. *N Engl J Med* 2007;356:601–10.
5. Zeiger MA, Thompson GB, Duh QY *i sur.* The American Association of Clinical Endocrinologists and American Association of Endocrine Surgeons medical guidelines for the management of adrenal incidentalomas. *Endocr Pract* 2009;15:1–20.
6. Kaštelan D. Management of adrenal incidentaloma. *Expert Rev Endocrinol Metab* 2011;6(6):811–17.
7. Kaštelan D, Kraljević I, Dušek T *i sur.* The clinical course of patients with adrenal incidentaloma: is it time to reconsider the current recommendations? *Eur J Endocrinol* 2015;173(2): 275–82.
8. Kaštelan D, Džubur F, Dušek T *i sur.* Health-related quality of life and fatigue in patients with adrenal incidentaloma. *Endocrine* 2011;40(1):84–9.
9. Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, *i sur.* Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol* 2016;175:G1–G34.
10. Kaštelan D, Dušek T, Aganović I *i sur.* Dijagnostika i liječenje incidentaloma nadbubrežne žlijezde: preporuke Referentnog centra Ministarstva zdravstva za bolesti nadbubrežne žlijezde. *Liječ Vjesn* 2010;132:71–5.
11. Ross NS. Epidemiology of Cushing's syndrome and subclinical disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994;23: 539–46.
12. Hamrahian AH, Ioachimescu AG, Remer EM *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;90:871–77.

