

KLİNİK OLARAK BELİRGİN OLMAYAN ADRENAL KİTLEYE ("İNSİDENTALOMA") YAKLAŞIM

Doç. Dr. Ali İlker Filiz, Doç. Dr. Yavuz Kurt
GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Genel Cerrahi Servisi, İstanbul

Adrenal bezler, her iki böbreğin üzerinde yerleşmiş üçgen biçiminde organlardır. Vücut metabolizmasını, su ve tuz dengesini düzenlemelerinin yanı sıra farklı yapıda hormonlar salgılayarak strese cevap oluşturulmasında da rol oynarlar. Otopsi çalışmalarında, adrenal kitleler insanlarda görülen en sık tümörler arasındadır ve 50 yaş üzerindeki kişilerde %3 oranında bulunmuştur. Birçok kitle herhangi bir sağlık sorununa yol açmamakta, ancak düşük oranda ciddi hormonal hastalıklara neden olabilmektedir. Yaklaşık 4000 adrenal tümörden bir tanesi maligndir.

Klinik olarak belirgin olmayan adrenal kitleler, tanısal testler sırasında veya adrenal hastalığa bağlı olmayan klinik durumların tedavisi sırasında saptanmaktadır ve bu nedenle bunlara insidentaloma denmektedir. İnsidentaloma tanımını kullanabilmek için hastaların herhangi bir kanser nedeniyle araştırılmıyor ya da daha net bir ifadeyle bilinen bir kanserinin olmaması gerekmektedir. Abdominal görüntüleme tekniklerinin yaygın olarak kullanılmaya başlanması ile birlikte adrenal insidentaloma tanısının sıklığı artmıştır.

Adrenal insidentalomaların değerlendirilmesinde ortaya konması gereken, lezyonun hormonal olarak aktif olup olmadığı ya da kitlenin benign veya malign olup olmadığıdır. Bu değerlendirme tedavi planlanmasına yardımcı olacaktır.

Adrenal insidentalomaların nedenleri, prevalansı ve doğal seyri nasıldır?

Adrenal insidentalomaların bazıları adrenokortikal kanserlere bağlı olarak oluştuğu için ve bu tür kanserlerin mortalitesi yüksek olduğu için (tahmini prevalans milyonda 4-12) klinik önemleri mutlaka ortaya konmalıdır. Diğer klinik durumlar arasında feokromositoma, aldosteronoma ve subklinik hiperkortizolizm bulunmaktadır.

Adrenal insidentalomaların prevalansı

Otopsi serilerinde adrenal insidentalomaların prevalansı %2.1'dir. Ultrasonografi ile yapılan genel sağlık taramasında prevalansın %0.1, endokrin şikayetleri olmayan hastaların taramasında %0.42 ve daha önce kanser tanısı almış hastaların taramasında ise %4.3 olduğu saptanmıştır.

Mevcut verilere göre prevalans yaşla birlikte değişmekte, yaş ilerledikçe görülme sıklığı artmaktadır. Otopsi çalışmalarında, 30 yaşın altında prevalans %1'den az iken, 70 yaş veya üzerinde bu oranın %7'e çıktığı tespit edilmiştir. Adrenal insidentalomalı hastaların çoğu kadındır. Bu sonuç muhtemelen toplumda kadınların daha çok görüntüleme yöntemlerine başvurmasından kaynaklanmaktadır. Otopsi çalışmalarından veya genel sağlık taramalarından elde edilen verilere göre prevalans açısından cinsiyet farklılığını gösteren kanıt yoktur.

Adrenal insidentalomların nedenleri

İnsidentalomalar benign ya da malign olabilir. Bu lezyonlar arasında adenomlar, feokromositomalar, miyelolipomlar, gangliyonöromalar, adrenal kistler, hematomlar, adrenokortikal kanserler, metastazlar ve diğer nadir sebepler olabilir.

Kanser hastalarındaki insidentalomaların %75'i metastaz, kanser öyküsü olmayanlarda saptananların ise yaklaşık %65'i benign tümörlerdir. Primer adrenokortikal kanserin prevalansı çok net olarak tümör boyutuyla ilişkilidir. Kitle boyutu 4 cm veya altında olan lezyonlarda kanser görülme oranı %2 iken, 4.1-6 cm arasında %6, boyut 6 cm üzerine çıktığında ise bu oran %25'e yükselmektedir.

Adrenal insidentalomaların yaklaşık %70'i fonksiyonel olmayan tümörlerdir. Endokrin şikayeti olmayan ancak başka nedenlerden dolayı araştırılan hastaların yaklaşık %5-10'unda subklinik hiperkortizolizm (subklinik Cushing sendromu) saptanmıştır.

Adrenal insidentalomaların doğal seyri

Genellikle 6 cm'den büyük insidentalomalara yüksek malignite riski nedeniyle cerrahi eksizyon uygulanır. Bu hastalarda prognoz kötüdür. Beş yıllık sağkalımın %50'nin altında, hatta bazı serilerde 2 yıllık sağkalımın %50'nin altında olduğu bildirilmiştir. Kanıtlar yetersiz olsa da evre 1 veya 2 tümörde yapılan adrenaletomilerin sağkalımı iyileştirebileceği bildirilmiştir.

Fonksiyonel olmayan adrenal kitlelerin takibinde, kitlelerin yaklaşık %5-25'inde boyutta en az 1 cm'lik bir artış görülebilir. Klinik olarak anlamlı olan bir eşik değer yoktur. Malignite riski %0.1'dir ve hastaların %20'sinde hormon aşırı üretimi görülür.

Fonksiyonel olmayan küçük (<3 cm) lezyonların, fonksiyonel tümöre dönüşme oranı düşüktür. Bu nedenle, biyokimyasal olarak aktif hale dönüşebilecek lezyonu saptamak için çok sıkı ve yakın bir takip programına gerek yoktur. Benzer olarak, adrenokortikal kanserin hızlı büyüme paterni (tümör boyutunun iki katına çıkması için gereken sürenin kısa olması) ve oldukça düşük insidansı, daha mantıklı bir takip stratejisi izlenmesi konusunda fikir vermektedir.

Bilimsel kanıta dayalı olarak, klinik bulgu vermeyen adrenal kitlelerde uygun değerlendirme nedir?

Adrenal insidentaloma saptanan hastadan detaylı bir anamnez ve öykü alınmalı, ayrıntılı fizik muayene yapılmalı, hormon düzeylerindeki artışı araştırmak için biyokimyasal ölçümler yapılmalı ve gerekirse ek görüntüleme yöntemlerine başvurulmalıdır. Bu yolun izlenmesindeki amaç, feokromositomayı, hafif glukokortikoid artışını, primer aldosteronizmi (Conn sendromu), virilizan veya feminizan tümörleri saptamaktır.

Hormon değerlendirilmesi

Kanıtlar ışığındaki öneriler doğrultusunda her hastaya düşük doz gecelik (1 mg) deksametazon supresyon testi yapılmalı, ayrıca 24 saatlik idrarda fraksiyone metanefrin ve plazma metanefrin düzeylerine bakılmalıdır. Görüntüleme yöntemlerinde karakteristik özellikleri myelolipom veya adrenal kist olan lezyonlar saptanırsa bu testlerin yapılmasına gerek yoktur. Hipertansiyonu olan hastada primer aldosteronizm tanısı için serum potasyum düzeyi ve plazma aldosteron konsantrasyonu/plazma renin aktivitesi oranı değerlendirilmelidir. Eğer bu oran ≥ 30 ise ve ayrıca plazma aldosteron konsantrasyonu 0.5 nmol/L (20 ng/dL)'den fazla ise otonom aldosteron üretimi için oldukça anlamlıdır.

Feokromositoma tanısı için 24 saatlik idrarda katekolamin düzeyleri yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir. Ancak, serbest metanefrin düzeyleri bu testten daha duyarlıdır. Feokromositoma tanısını doğrulamak ya da dışlamak için plazma serbest metanefrin düzeylerinin saptanması önerilen yöntemdir ve bu testin duyarlılığı ve özgüllüğü, sırasıyla %99 ve %89'dur. Dekametazon supresyon testinin (1 mg) yapılma gereğesi subklinik hiperkortizolizmi saptamaktır. Dekametazon verilmesini takiben, normal bireylerin çoğunda kortizol düzeyleri 5 µg'ın altına düşer.

Radvolojik Değerlendirme

Bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonansa (MR) saptanan adrenal kitlenin boyutu ve görünümü lezyonun malign veya benign ayırımında yol göstericidir. Mevcut veriler göstermektedir ki, 4 cm'den küçük lezyonların hemen hemen tamamı benignidir. Benign adrenal adenomlar, kontrastsız BT'de homojen, düzgün kenarlı ve 10 Hounsfield Ünitesinden (HÜ) daha düşük değerde görülürler. Boyutları 4-6 cm arasında olan adrenal kitleler için uygun bir tanısal değerlendirme ortaya konamamıştır. Eğer bu lezyonlar hormonal olarak fonksiyonel değilse ve görüntüleme yöntemlerinde benign özellikler taşıyorsa takip edilebilirler. Boyutları 6 cm'den fazla olan kitlelerde yüksek malign potansiyel taşıdıkları için, cerrahi düşünülmelidir.

Benign ve malign lezyonların ayırımında MR ile BT aynı etkiye sahiptir. Benign adenomda kimyasal kayma MR'da (Chemical shift MR) sinyal kaybı vardır ve ayrıca T2 ağırlıklı görüntülerde karaciğer ile benzer yoğunluğa sahiptir. Kimyasal kayma MR sık kullanılmasına rağmen, kontrastsız BT ile elde edilen bilgilerden daha fazlasını sağlamamaktadır. Bu yöntemler haricinde yaygın olarak ulaşılamayan, ayrıca klinik kullanımları konusunda yeterli verilerin olmadığı başka testlerde vardır. Bunlar arasında, adrenokortikal lezyonları değerlendirmek için iyodokolesterol (NP59) ile yapılan sintigrafi, feokromositoma için I-131 metaiyodobenzilguanidin sintigrafisi ve pozitron emisyon tomografisi bulunmaktadır.

İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi

Özellikle akciğer, meme ve böbrek gibi bilinen bir kanser öyküsü olan, başka metastaz bulgusu olmayan ve aynı zamanda BT'de adrenal bezde yüksek atenuasyon değeri olan (>20 HÜ) heterojen bir kitle saptandığında, tanısal değerlendirme için BT eşliğinde ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) yapılabilir. Ancak bu işlemin uygulanacağı olgularda hipertansif krizden korunmak için feokromositoma mutlaka dışlanmalıdır. İnce iğne aspirasyon biyopsisinin yüksek oranda yanlış negatif sonuçlar vermesi nedeniyle benign sitolojik tanı geldiğinde malignite tam olarak ekarte edilemez. Bilinen bir kanser öyküsü olmayan hastada saptanan adrenal insidentalomanın değerlendirilmesinde İİAB'nin yararı konusunda sınırlı sayıda veri mevcuttur.

Bu kitlelere cerrahi veya cerrahi dışı yaklaşım kararının verilmesinde hangi kriterler yol göstericidir?

Tedavi planını belirlemede lezyonun hormonal olarak fonksiyonel olup olmadığı ya da kitlenin benign veya malign olması önemlidir.

Eğer bir hastada tek taraflı insidentaloma saptandı ise ve öykü ve fizik muayenede glukokortikoid, mineralokortikoid, seks hormonları veya katekolaminlerin aşırı salgılanmasına bağlı semptomlar ve bulgular varsa ve bunlar biyokimyasal olarak da doğrulanıyorsa adrenalectomi en uygun tedavi seçeneğidir. Ancak, bazı durumlarda medikal tedavi daha uygun olabilir. Örnek olarak, Cushing sendromu olgularında eğer hasta cerrahi için uygun değilse, steroid hormon sentezi inhibitörleri kullanılabilir. Benzer olarak, aldosteron salgılayan bir tümör için aldosteron antagonistleri kullanılabilir.

Klinik semptomların yokluğunda biyokimyasal olarak adrenal hormon artışı saptanan hastalarda tedavi kararının ne olacağı çok açık değildir. Sessiz feokromositoması olan hastalar hipertansif kriz riski altındadır ve adrenalectomi yapılmalıdır. Hipertansiyonu ve aldosteron artışı olanlarda da adrenalectomi bir seçenektir. Subklinik otonom glukokortikoid hipersekresyonu olan hastalara yaklaşım konusunda belirsizlikler vardır. Veriler göstermektedir ki, hafif glukokortikoid artışı olan hastalarda insülin direnci gibi metabolik dengesizlikler gelişebileceği gibi, belirgin Cushing sendromunda görülebilir. Bu metabolik dengesizliklerin hastalar üzerindeki uzun dönem etkileri bilinmemektedir ve bu grup hastalarda adrenalectomi bir tedavi seçeneği olabileceği gibi, dikkatli bir takip süreci ile hastaları izlemek de öneriler arasındadır. Ancak, adrenalectominin biyokimyasal anormallığı düzelttiği gösterilmiş olsa da, uzun dönem sonuçları ve hayat kalitesine etkileri net olarak bilinmemektedir.

Fonksiyonel olmayan insidentalomalarda malign ve benign ayırımını yapmak daha sonraki yaklaşım tarzı için yol göstericidir. Göz önünde bulundurulması gereken parametreler lezyon boyutu, görüntüleme karakteristik özellikler ve lezyonun büyüme hızıdır. Lezyon boyutu malignite için en önemli belirleyici faktördür. Dört cm'den küçük insidentalomaların %60'ı benign adenomlardır. Bu gruptaki lezyonların %2'den azında primer adrenal kanser görülür. Adrenal kanser riski boyutu 6 cm'den büyük olan lezyonlarda %25'e kadar çıkmaktadır. Bu nedenle, 6 cm'den büyük lezyonları eksize etmek genel kabul görmüş bir yaklaşım şeklidir. Boyutu 4 cm'nin altında olan ve görüntüleme düşük risk kriterlerine sahip olan lezyonların malign olma ihtimali beklenilmeyen bir durumdur ve bundan dolayı genel olarak rezeke edilmezler. Bu grupta rutin takip stratejisinin nasıl olacağı net değildir. Boyutları 4-6 cm arası olan lezyonlar için yakın takip veya adrenalectomi kabul edilebilir yaklaşımlardır. Bu grupta eğer görüntüleme şüpheli bulgular varsa, lezyonun lipid içeriği azalmışsa, lezyon boyutlarında hızlı bir büyüme saptanmışsa, bu lezyonun adenom olmadığı akla getirilmeli ve adrenalectomi ciddi şekilde değerlendirilmelidir.

Bazı çalışmalarda 10 yıllık takip sonunda insidentalomaların yaklaşık %30'unda lezyon boyutlarında büyüme olduğu ve yaklaşık %20'sinde biyokimyasal anormallikler geliştiği gösterilmiştir. Adrenokortikal kanser gelişme riski ise son derece düşüktür.

Cerrahide uygun yaklaşım nedir?

Adrenal kitle rezeksiyonunda açık ya da laparoskopik adrenalektomi kabul edilen yöntemlerdir. Adrenalektomiye bağlı operatif mortalite %2'den azdır. Laparoskopik girişimin göreceli kontrendikasyonları arasında invazif adrenokortikal kanser bulunması veya büyük tümör nedeniyle minimal invazif girişimin teknik olarak zor olabileceği durumlar sayılabilir. Gerek transabdominal gerekse retroperitoneal laparoskopik girişimlerin birbirlerine bir üstünlüğü gösterilememiştir.

Uygun takip programı nasıl olmalıdır?

Takip programları, takip aralıklarındaki tümör boyutu değişikliklerini veya hormon aşırı üretimini saptamak için düzenlenmiştir ve bu doğrultuda öneriler hazırlanmıştır. Uzun dönem takip çalışmaları, adrenal lezyonların büyük çoğunluğunda boyutların sabit kaldığını, %5-25 oranında artış görüldüğünü ve %3-4 oranında ise azalma olduğunu göstermiştir. Adrenal lezyonu olan ve cerrahi uygulanmayan hastalara ilk BT'den 6-12 ay sonra kontrol BT'si önerilmektedir. Lezyon boyutlarında artış yoksa, radyolojik takibe devam edilmesi gerektiğini gösteren veri yoktur. Bu gözlem 10 yıla kadar uzanan uzun vadeli çalışmalara dayanmaktadır ve adrenokortikal kanser gelişme riski oldukça düşüktür.

Hastaların %20'sinde zaman içerisinde hormon üretimi olabilir, ancak 3 cm'den küçük lezyonlarda bu durumun görülmesi uzak ihtimaldir. En sık saptanan bozukluk kortizol hipersekresyonudur ve olguların %65-70'inde subklinikdir. Katekolamin aşırı üretimi veya hiperaldosteronizm çok nadir olarak görülür. En güncel yaklaşım, her yıl tekrarlanan gecelik düşük doz (1 mg) deksametazon supresyon testi ve idrarda katekolaminlerin ya da metabolitlerinin araştırılmasıdır. Tümörün hiperfonksiyonel hale gelmesi 3-4 yıl sonra görülebilmektedir. Cerrahi rezeksiyon uygulanan hastaların takip programlarının nasıl olacağı konusunda ise önerilen bir yaklaşım tarzı bulunmamaktadır.

Sonuçlar

- İnsidentaloma saptanan tüm hastalara düşük doz (1 mg) deksametazon supresyon testi uygulanmalı ve plazma serbest metanefrin düzeyleri kontrol edilmelidir.
- Hipertansiyonu olan hastaların serum potasyum konsantrasyonları kontrol edilmeli ve plazma aldosteron konsantrasyonu/plazma renin aktivitesi oranı ölçülmelidir.
- BT incelemede düşük atenüasyon değeri (<10 HÜ) olan homojen kitle büyük ihtimalle benign adenomdur.
- Klinik olarak belirgin fonksiyonel adrenokortikal tümörü olan hastalara cerrahi uygulanmalıdır.
- Biyokimyasal olarak feokromositoma tanısı konan hastalara cerrahi uygulanmalıdır.
- Subklinik hiperfonksiyone adrenokortikal adenomu olan hastalarda cerrahi girişimin ya da yakın takibin birbirlerine üstünlükleri gösterilememiştir.
- Boyutları >6 cm olan tümörler cerrahi olarak tedavi edilmelidir. Boyutları <4 cm olan tümörler ise genellikle takip edilir. Boyutları 4-6 cm olan tümörlerde hastaya göre değerlendirme yapmak daha uygundur.
- Cerrahi yöntemin seçimine (açık veya laparoskopik) invazif adrenokortikal kanserin varlığı, teknik konular ve cerrahi ekibin tecrübesi değerlendirilerek karar verilmelidir.
- En az 6 aylık aralıklarla çekilen görüntülemelerde tümör boyutu sabit kalıyorsa ve 4 yıl boyunca hormon hipersekresyonu görülüyorsa takip programına devam etmeye gerek yoktur.

- Adrenal insidentalomalı hastaların yönetiminde multidisipliner ekip yaklaşımı önemlidir.