

T.C.
RECEP TAYYIP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ADRENAL KİTLELERDE FENOTİPİK GÖRÜNTÜLEME
(POZİTRON EMİSYON TOMOGRAFİSİ, BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ VE
MANYETİK REZONANS VERİLERİNİN İŞİĞİNDA ADRENAL KİTLELERİN
DEĞERLENDİRİLMESİ)

Dr. Ahmet Hamdi AKTAN

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Elif AKDOĞAN

UZMANLIK TEZİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
RİZE - 2017

T.C.
RECEP TAYYIP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ADRENAL KİTLELERDE FENOTİPİK GÖRÜNTÜLEME

Doç. Dr. Elif AKDOĞAN danışmanlığında Dr. Ahmet Hamdi AKTAN tarafından hazırlanan bu tez çalışması aşağıdaki jüri üyeleri önünde Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda UZMANLIK TEZİ olarak başarı ile savunulmuştur.

Danışman Doç. Dr. Elif AKDOĞAN
Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi

Jüri Üyesi Doç. Dr. Remzi Adnan AKDOĞAN
Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi

Jüri Üyesi Doç. Dr. Teslime AYAZ
Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi

Jüri Üyesi Yard. Doç. Dr. Ekrem KARA
Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi

Jüri Üyesi Yard. Doç. Dr. İrfan NUHOĞLU
Karadeniz Teknik Üniversitesi

TEZ ETİK BEYANNAMESİ

Bu tezin akademik ve etik kurallara uygun olarak yazıldığını ve kullanılan tüm literatür bilgilerinin referans gösterilerek tezde yer aldığını beyan ederim.

Dr. Ahmet Hamdi AKTAN

ÖZET

Uzmanlık Tezi

ADRENAL KİTLELERDE FENOTİPİK GÖRÜNTÜLEME

Ahmet Hamdi AKTAN

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi

Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Elif AKDOĞAN

Adrenal kitle lezyonlarının değerlendirmesinde hâlihazırda bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MR) en sık kullanılan radyolojik yöntemlerdir. Son yıllarda adrenal lezyon değerlendirmesinde pozitron emisyon tomografisi (PET/BT) de kullanılmaya başlanmıştır. Rize Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nükleer Tıp bölümünde, başka sebeplerle çekilen PET/BT görüntülemelerinde tespit edilen adrenal kitle lezyonlarının değerlendirilmesinde PET/BT' nin etkinliğini test etmek üzere bu çalışmayı planladık.

Metot: Bu tez çalışmasında, Rize Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nükleer Tıp Bölümü' nde 2014-2016 yılları arasında çekilen PET/BT' lerde adrenal lezyonu olan hastalar seçildi (n=246). Patolojik tanısı olan hastalar doğrudan çalışmaya alındı (n=14). Patolojik tanısı olmayan hastalar için takip ile karar verildi. Üç aydan daha uzun sürede PET/BT veya BT takibi olanlar değerlendirmeye alındı (n=63). Toplam 77 adrenal lezyon çalışmaya alındı. Patolojik tanısı olan lezyonlar, tanıları doğrultusunda benign (n=12) ve malign (n=2) olarak ayrıldı. Doku tanısı olmayan adrenal kitleler (n=63) ise boyut takipleri (ortalama takip süresi: 468 gün) ile değerlendirildi. Kitle boyutunda değişiklik olmayanlar benign (n=45) ve kitle boyutunda değişiklik olanlar da malign (n=18) olarak değerlendirildi. Kitle boyutundaki değişiklikler, kemoterapiyle küçülme (n=6) (ortalama takip: 94,3 gün), kemoterapi almayan hastalarda lezyonlarda büyüme (n=6) (ortalama takip: 133 gün) ve primer malignitelerde yeni gelişen lezyonlar (n=6) (ortalama takip: 158,8 gün) olmak üzere üç bölümde incelendi. Bütün adrenal kitleler malign-benign ayrımı için HU, $SUV_{max-adrenal}$, $SUV_{mean-adrenal}$, $SUV_{max-adrenal} /SUV_{max-Karaciğer}$ değeri, ADC ve

boyutları açısından değerlendirildi. ROC eğrisi çizilerek her bir parametre için bir cutoff değeri oluşturulmaya çalışıldı.

Sonuçlar: Çalışmaya alınan 77 hastanın 55'i adenom (%71,4), 19'u metastaz (%26), biri adrenokortikal karsinom (ACC) (%1,3), biri feokromositoma (%1,3) ve biri de miyolipom (%1,3) olarak değerlendirilmiştir. Tespit edilen cutoff değerleri, HU için 16, $SUV_{max-adrenal}$ için 4,75, $SUV_{mean-adrenal}$ için 2,25, $SUV_{max-adrenal}/SUV_{max-Karaciğer}$ için 1,27, kitle boyutu için 2,85 cm olarak bulundu. ADC ise malign-benign ayrımında kullanılabilecek bir değer olarak bulunmadı. Sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değer ve negatif prediktif değer tespit edilen HU değeri için sırasıyla %100, %77,19, %60,61 ve %100, $SUV_{max-adrenal}$ değeri için sırasıyla %95, %98,25, %95, %98,25, $SUV_{mean-adrenal}$ değeri için sırasıyla %100, %92,73, %82,61, %100, $SUV_{max-adrenal}/SUV_{max-Karaciğer}$ değeri için sırasıyla %100, %92,73, %83,33 ve %100 ve kitle boyutu için sırasıyla %65, %80,7, %54,17 ve %86,79 olarak tespit edildi.

Tartışma: Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda $SUV_{max-adrenal}$ için 3,1 değeri cutoff olarak genel kabul görmüş olsa da, bu değer bizim çalışmamızda cutoff değeri olarak kullanıldığında sensitivite ve negatif prediktif değeri hafif arttırırken, pozitif prediktif değeri (%95,00'ten %76,92'ye) ve spesifiteyi dikkate değer ölçüde (%98,25'ten %89,47'ye) düşürmüştür. Bizim çalışmamızda bulduğumuz 4,75 $SUV_{max-adrenal}$ değeri yöresel popülasyonumuz için daha uygun bir değerdir. $SUV_{max-adrenal}$ değerinin etkinliğini $SUV_{max-adrenal}/SUV_{max-Karaciğer}$ değeri ile karşılaştırdığımızda, $SUV_{max-adrenal}$ değeri daha efektif çıkmıştır. Üzerinde pek çalışma yapılmamış olan $SUV_{mean-adrenal}$ değeri çalışmamızda etkili bulunmuş olsa da $SUV_{max-adrenal}$ kadar etkili değildi. Çalışmamız sonucunda ADC değerinin adrenal lezyon malign-benign ayrımında yeri olmadığı sonucuna varıldı. Çalışmamızda tespit ettiğimiz $SUV_{max-adrenal}$ 4,75 ve HU 16 olarak alındığında ve beraberce kullanıldığında, hem pozitif hem de negatif prediktif değer %100 olmaktadır. Adrenal kitleler değerlendirilirken $SUV_{max-adrenal}$ ve HU değeri ile birlikte değerlendirilmesi spesifite ve sensitiviteyi en yüksek noktaya taşımaktadır. Pahalı olması sebebiyle ancak şüpheli lezyonlarda kullanım alanı bulan PET/BT'nin hem fiziksel hem de fonksiyonel görüntüleme özelliklerini içermesiyle ileride adrenal görüntüleme daha önemli bir yere geleceği sonucuna varılmıştır.

2017, 75 sayfa

Anahtar Kelimeler: Adrenal gland, adrenal adenoma, adrenal metastaz, adrenal BT, adrenal PET/BT



ABSTRACT

Ph. D. Thesis

PHENOTYPIC IMAGING OF ADRENAL MASSES

Ahmet Hamdi AKTAN, MD

Recep Tayyip Erdoğan University
Medical Faculty
Department of Internal Medicine
Supervisor: Asst. Prof. Elif AKDOGAN, MD

Computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MR) are the most commonly used radiological methods in the evaluation of adrenal mass lesions. Recently, positron emission tomography (PET/CT) has begun to be used in adrenal lesion examination. We planned this study to evaluate the efficacy of PET/CT in the evaluation of adrenal mass lesions detected in PET/CT images taken for an another reason in the Department of Nuclear Medicine, Recep Tayyip Erdoğan University Medical School, Education and Research Hospital.

Method: In this thesis study, patients with adrenal lesions detected with PET/CT performed in Rize Recep Tayyip Erdoğan University, Faculty of Medicine, Training and Research Hospital, Nuclear Medicine Department between years 2014-2016 were selected (n=246). Patients with pathologic diagnosis were directly included in study (n=14). For patients without pathologic diagnosis, malignant-benign distinction was done by follow-up. Patients followed-up with PET/CT or CT more than 3 months were included in the assessment (n=63). Totally, 77 lesions were included in the study. Pathologically diagnosed lesions were classified as benign (n = 12) and malign (n = 2) according to their histological diagnosis. Adrenal masses without tissue diagnosis (n = 63) were evaluated by size follow-up (mean follow-up: 468 days). Lesions with a change in size were considered malign (n=18), while lesions without change were considered benign (n=45). The changes in mass size were examined in three sections as shrinking by chemotherapy (n = 6) (mean follow-up: 94,3 days), growth in lesions in patients who do not receive chemotherapy (n = 6) (mean follow-up: 133 days) and newly developed lesions in primary malignancies (n = 6) (mean follow-up: 158.8 days).

All adrenal masses were evaluated for HU, $SUV_{\max\text{-adrenal}}$, $SUV_{\text{mean-adrenal}}$, $SUV_{\max\text{-adrenal}}/SUV_{\max\text{-liver}}$ ratio, ADC and size for malignant-benign differentiation. ROC curves were plotted to create a cutoff value for each parameter.

Results: Of the 77 patients, 55 were adenomas (71.4%), 19 were metastases (26%), 1 was ACC (1.3%), 1 was pheochromocytoma (1.3%), and 1 was myolipoma (1.3%). The cutoff values determined were 16 for HU, 4.75 for $SUV_{\max\text{-adrenal}}$, 2.25 for $SUV_{\text{mean-adrenal}}$, 1.27 for $SUV_{\max\text{-adrenal}}/SUV_{\max\text{-liver}}$, and 2.85 cm for size. The ADC was not found as a value that could be used in the malignant-benign distinction. Sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive values were 100%, 77.19%, 60.61% and 100% for HU respectively, 95%, 98.25%, 95% and 98.25% for $SUV_{\max\text{-adrenal}}$ value respectively, 100%, 92.73%, 82.61% and 100% for $SUV_{\text{mean-adrenal}}$ value respectively, %100, %92.73, %83.33 and %100 for the $SUV_{\max\text{-adrenal}}/SUV_{\max\text{-liver}}$ value respectively, and 65%, 80.7%, 54.17%, and 86.79% for the size respectively.

Conclusion: Although the value 3.1 for $SUV_{\max\text{-adrenal}}$ is expressed as a cut-off value for adrenal lesions in the malignant-benign distinction, sensitivity and negative predictive value slightly increase if this value is used as the cutoff value in our study, while the specificity and positive predictive value decrease significantly. The 4.75 SUV_{\max} value that we find in our study is a more appropriate value for our regional population. When we compared the efficacy of $SUV_{\max\text{-adrenal}}$ value with $SUV_{\max\text{-adrenal}}/SUV_{\max\text{-liver}}$ ratio, the $SUV_{\max\text{-adrenal}}$ value was more effective. The $SUV_{\text{mean-adrenal}}$ value, which was not much studied, was found to be effective in our study but not as effective as $SUV_{\max\text{-adrenal}}$. As a result of our study, it was concluded that the ADC value was not suitable using for adrenal lesion malignant-benign discrimination. When we took $SUV_{\max\text{-adrenal}}$ 4.75 and HU 16 as a cutoff value and used both of them together in our study, the positive and the negative predictive value were 100%. When adrenal masses are evaluated, evaluation with $SUV_{\max\text{-adrenal}}$ and HU values together carries the highest specificity and sensitivity.

PET/CT, which is used only for suspicious lesions due to its expense, will become more important in future in adrenal imaging, with both physical and functional imaging properties.

2017, 75 pages

Keywords: Adrenal gland, adrenal adenoma, adrenal metastasis, adrenal CT, adrenal PET/CT.



İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET.....	i
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER	vii
TEŞEKKÜR.....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
TABLolar DİZİNİ	xi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Tarihçe.....	2
2.2. Adrenal Bez Anatomisi	2
2.2.1. Vasküler dolaşım	4
2.2.2. Lenfatik drenaj.....	4
2.2.3. İnnervasyon ve hormonal kontrol.....	4
2.3. Adrenal Bez Histolojisi	4
2.3.1. Adrenal korteks histolojisi.....	5
2.3.2. Adrenal medulla histolojisi.....	7
2.4. Adrenal Bez Embriyolojisi.....	7
2.4.1. Adrenal korteks embriyolojisi	7
2.4.2. Adrenal medulla embriyolojisi	8
2.5. Adrenal Bez Fizyolojisi.....	8
2.5.1. Adrenal korteks fizyolojisi	8
2.5.2. Adrenal medulla fizyolojisi	11
2.6. Adrenal İnsidentaloma	12
2.6.1. Fonksiyonel değerlendirme	13
2.6.1.1. Subklinik Cushing sendromu	15
2.6.1.2. Aldosteronoma.....	16
2.6.1.3. Feokromositoma	16
2.6.1.4. Diğer hormon aktif durumlar	17
2.6.2. Radyolojik değerlendirme	17
2.6.2.1. Bilgisayarlı tomografi	18

2.6.2.2. Manyetik rezonans	19
2.6.2.3. Pozitron emisyon tomografisi	22
2.6.2.4. Diğer görüntüleme yöntemleri	26
2.6.3. İnce iğne aspirasyon biyopsisi	27
2.6.4. Adrenal insidental kitleler.....	27
2.6.4.1. Adenom.....	27
2.6.4.2. Adrenokortikal karsinom	29
2.6.4.3. Adrenal metastazlar	31
2.6.4.4. Diğer adrenal insidental kitleler.....	32
3. MATARYEL VE METOT	33
3.1. Çalışma Protokolü	33
3.2. Metod.....	34
3.3. Etik Kurul Onayı	35
3.4. İstatistiksel Analiz	35
4. BULGULAR VE SONUÇLAR	37
4.1. Hastaların Temel Demografik ve Klinik Özellikleri	37
4.2. Bilgisayarlı Tomografi Bulguları	44
4.3. PET/BT Bulguları, $SUV_{max-adrenal}$ Bulguları	46
4.4. PET/BT Bulguları, $SUV_{mean-adrenal}$ Bulguları	48
4.5. PET/BT Bulguları, $SUV_{max-adrenal}/SUV_{max-karaciğer}$ Bulguları	49
4.6. MR ADC Bulguları	51
4.7. Lezyon Boyutları Verileri	52
5. TARTIŞMA	55
6. SONUÇ	62
7. EKLER	63
8. ÖZGEÇMİŞ	69
9. KAYNAKLAR	70

TEŞEKKÜR

Bu araştırma için beni yönlendiren, karşılaştığım zorlukları bilgi ve tecrübesi ile aşmamda yardımcı olan değerli danışman hocam Doç. Dr. Elif AKDOĞAN'a, tezi hazırlamamda yardımlarını esirgemeyen Nükleer Tıp Kliniği'nden Uz. Dr. Osman KUPIK, Uz. Dr. Serkan GÜNGÖR, Uz. Dr. Sertaç ASA, Radyoloji Kliniği'nden Yard. Doç. Dr. Nurgül ORHAN METİN, Patoloji Kliniği'nden Yard. Doç. Dr. Hasan GÜÇER'e teőekkürlerimi sunarım.

Dr. Ahmet Hamdi AKTAN
RİZE, 2017

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 2.1. Adrenal bezler, önden görünüş	3
Şekil 2.2. Adrenal bezler, arkadan görünüş	3
Şekil 2.3. Adrenal bez genel yapısı	5
Şekil 2.4. Adrenal bez tabakalarının mikroskopik görünümü.....	6
Şekil 2.5. Steroid hormon biyosentezi	9
Şekil 2.6. Katekolamin biyosentezi	11
Şekil 2.7. Adrenal kitlelere yaklaşım	13
Şekil 2.8. T2 ağırlıklı MR görüntüleme, feokromositoma için belirleyici olan hipertansiyon görüntü.....	20
Şekil 2.9. ¹⁸ F ile işaretli florodeoksi-D-glukoz	23
Şekil 2.10. ¹⁸ F-FDG uptake'inin değişik basamakları için kompartman modeli	24
Şekil 2.11. Adrenal adenom PET/BT görüntüleri.....	25
Şekil 2.12. Malign mezankimal tümöre ait bilateral adrenal metastaz	26
Şekil 2.13. Remisyonda lenfoma tanısı olan 23 yaşında kadın hastada hipertansiyon tetkiki esnasında tespit edilen aldesteron salgılayan adenom	28
Şekil 2.14. Adrenokortikal kanser MR görüntüsü	30
Şekil 2.15. Adrenokortikal kanser BT görüntüsü.....	31
Şekil 4.1. Çalışmaya alınan olguların cinsiyetlerine göre yaş grafiği.....	37
Şekil 4.2. Cinsiyete göre yaş dağılım grafiği	38
Şekil 4.3. Tanı yöntemleri grafiği	40
Şekil 4.4. Malign lezyonlarda tanı koyma yöntemleri	43
Şekil 4.5. Lezyon tarafları grafiği	44
Şekil 4.6. HU değerleri ROC eğrisi	45
Şekil 4.7. PET/BT, SUV _{max-adrenal} ROC eğrisi.....	47
Şekil 4.8. PET/BT, SUV _{mean-adrenal} ROC eğrisi	49
Şekil 4.9. PET/BT, SUV _{max-adrenal} /SUV _{max-karaciğer} ROC eğrisi	50
Şekil 4.10. MR, ADC ROC eğrisi.....	52
Şekil 4.11. Lezyon boyutları ROC eğrisi	53

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 2.1. İnsidental adrenal kitlelerin dağılımı (DEÜTF verileri).....	14
Tablo 4.1. Çalışmamızdaki adrenal lezyonların tanıları	38
Tablo 4.2. Çalışmamızdaki adrenal beze metastaz yapan primer malignitelerin sıklık ve oranları.....	39
Tablo 4.3. Tanı yöntemleri.....	40
Tablo 4.4. Histolojik tanılar sınıflaması.....	41
Tablo 4.5. Lezyon tarafları ve sıklıkları.....	44
Tablo 4.6. Genel kabul gören ve çalışmamız sonucunda bulunan HU cutoff değerleriyle olguların karşılaştırılması.....	46
Tablo 4.7. Genel kabul gören ve çalışmamız sonucunda bulunan SUV _{max} cutoff değerleriyle olguların karşılaştırılması	48
Tablo 4.8. Değişik modalitelere göre tespit ettiğimiz cutoff değerleri	54

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

¹⁸ F-FDG	¹⁸ Flor ile işaretli flouro-2deoksi-D-glukoz
ACC	Adrenokortikal kanser
ACTH	Adrenokortikotropik hormon
ADC	Apparent diffusion coefficient
ANP	Atriyal Natriüretik Faktör
ATP	Adenozin trifosfat
BT	Bilgisayarlı Tomografi
Bx	Biyopsi
cAMP	Siklik adenozin monofosfat
CASH	Kortikal androjen salgılatıcı hormon
CRH	Kortikotropin salgılatıcı hormon
CS	Cushing Sendromu
CYP11A	Sitokrom P450 kolesterol desmolaz
CYP11B1	Sitokrom P450 11 β hidroksilaz
CYP11B2	Sitokrom P450 aldosteron sentaz
CYP17A1	Sitokrom P450 17 α hidroksilaz
CYP19A1	Sitokrom P450 aromataz
CYP21A2	Sitokrom P450 21 hidroksilaz
DEÜTF	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
DHEA	Dehidroepiandrosteron
DHEA-S	Dihidroepiandrosteron sülfat
DOPA	Dihidroksifenilalanin
DST	Deksametazon supresyon testi
GH	Growth Hormon (Büyüme Hormonu)
GLUT-1	Glukoz transporter-1
GLUT-3	Glukoz transporter-3
HP	Histopatoloji
HU	Hounsfield Unit
KT	Kemoterapi
LDL	Düşük Dansiteli Lipoprotein
MRI	Manyetik Rezonans Görüntüleme
NIH	Ulusal Sağlık Enstitüsü
NPD	Negatif Prediktif Değer
PET	Pozitron Emisyon Tomografisi
PHA	Primer Hiperaldosteronizm
PPD	Pozitif Prediktif Değer
RCC	Renal Hücreli Kanser
REAH	Rize Eğitim Araştırma Hastanesi
ROC	Receiver Operating Characteristic
RT	Radyoterapi
RTEÜ	Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi
StAR	Steroidogenic Acute Regulatory Protein
SUV	Standart Uptake Value
VIP	Vazoaktif intestinal polipeptid

1. GİRİŞ

Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Manyetik Rezonans (MR) gibi görüntüleme yöntemlerinin gelişmesi ve klinik pratikte geniş bir alanda kullanılması, adrenal bezlerde rastlantısal olarak kitlelerin de tespit edilmesini sağlamıştır. 1 cm' den büyük olduğunda insidentaloma olarak adlandırılan bu kitlelerin tespitini müteakip benign, malign veya fonksiyonel olup olmadığı açığa kavuşturulmalıdır [1, 2].

Fonksiyonel değerlendirme biyokimyasal tetkikler ile tamamlanır. İnsidental kitlenin benign veya malign olduğunu açığa çıkaracak bir fizik muayene veya laboratuvar bulgusu yoktur, ancak radyolojik görüntüleme yöntemleri ile ayırım yapılabilir. Bu cihette tercih edilen ilk yöntem bilgisayarlı tomografi, bir diğer yöntem de manyetik rezonanstır. BT ve/veya MR ile adrenal lezyonların tabiatı tam olarak tespit edilemez ise ve tümör boyutu ve hormonal aktivite bakımından hastada cerrahi endikasyon yoksa PET/BT kullanılacak bir diğer yöntemdir ve güncel yaklaşımda yerini almaktadır [1].

Bizim çalışmamızdaki gayemiz, son zamanlarda adrenal lezyon teşhis yöntemleri arasına giren PET/BT' nin, ve halihazırda kullanılmakta olan BT ve MR' ın ayrı ayrı ve birlikte adrenal lezyonların malign-benign ayrımındaki etkinliğinin değerlendirilmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

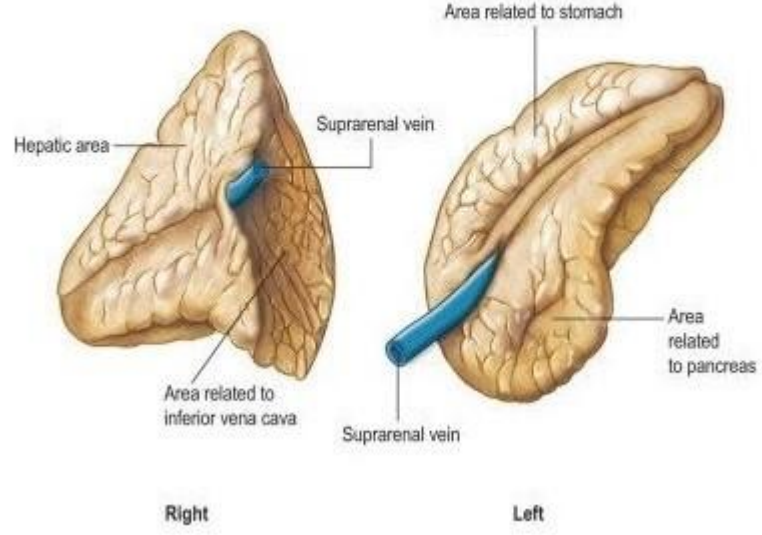
2.1. Tarihçe

Adrenal gland ilk olarak Bergama'da yaşamış Cladius Galen (MS 130-201) tarafından böbreğin bir aksesuar dokusu olarak tanımlanmıştır. Adrenal glandın ayrıntılı anatomisi yaklaşık 450 yıl önce Bartholomeo Eustacius tarafından tanımlanmıştır [3]. 1805 yılında Cuvier bezin medulla ve korteks yapılarından oluştuğunu ayırt ederken, 1852'de Albert von Kölliker ilk detaylı mikroskopik anatomik tanımlamayı yapmıştır [4]. Adrenal glandın fonksiyonel özellikleri Thomas Addison'un 1855'te adrenal yetmezliği olan hastaların klinik ve otopsi bulgularından elde edilen sonuçlarına göre tanımlanmıştır [3, 5]. Brown-Sequard yapmış olduğu hayvan deneyleri neticesinde, 1856 yılında adrenal glandın hayat için gerekli olduğunu ortaya koymuştur [3, 6]. Adrenal steroid hormonların ilk izole edilmesi ve tanımlanması da 1937 ile 1955 yılları arasında olmuştur [3]. Hipofiz bezinin adrenokortikal fonksiyonlar üzerinde etkili olduğu 1920'li yıllarda fark edilmiş ve adrenokortikotropik hormon ilk olarak 1943 yılında Li, Evans ve Simpson tarafından izole edilmiştir [5]. Harvey Cushing 1932'de bilateral adrenal kortikal hiperplazili hastalarda, glukokortikoid fazlalığı olduğunu tanımlamıştır [3, 5]. Jerome Conn, primer hiperaldosteronizmi 1955'te tanımlamıştır. Feokromasitoma ilk defa 1886'da Frankel tarafından bildirilmiştir. Adrenalin, George Oliver ve Edward Sharpey-Schafer isimli iki fizyolojist tarafından adrenal medulladan ekstrakte edilmiştir [3].

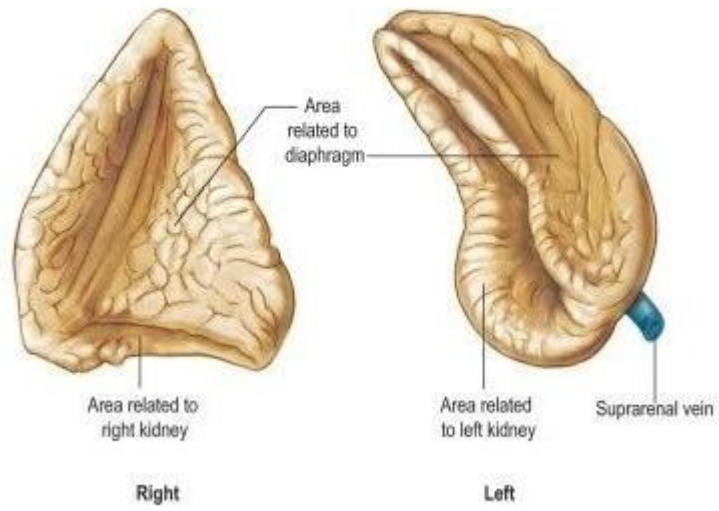
2.2. Adrenal Bez Anatomisi

Adrenal bezler torakal 11. ve lomber 1. vertebralar hizasında bulunan retroperitoneal organlardır. Her iki böbreğin üst pol anteromedialinde, altın sarısı renğinde, ince, fibröz bir yapı ile böbreklerden ayrılmış, perinefritik fasya ve yağ dokusu ile çevrilmiştir. Adrenal gland korteks ve medulla olmak üzere birbirinden embriyolojik, anatomik, histolojik ve fizyolojik olarak tamamen farklı iki bölümden oluşmuştur. Her bir adrenal bez yaklaşık 5 gramdır; adrenal medulla total adrenal gland ağırlığının onda birini oluşturur. Stres ve gebelik gibi hallerde ağırlıkları artabilir [7]. Adrenal bezlerin boyu 4-6 cm, eni 2-3 cm ve kalınlığı 0,5-1 cm'dir. Sağdaki piramit,

soldaki ise yarım ay şeklinde olup sağ surrenal sola göre daha büyük ve daha dış tarafta lokalizedir (Şekil 2.1 ve Şekil 2.2).



Şekil 2. 1 Adrenal bezler, önden görünüş [8].



Şekil 2. 2 Adrenal bezler, arkadan görünüş [8]

2.2.1. Vasküler dolaşım

Adrenal bezlerin kan dolaşımı arteria suprarenalis superior, media ve inferior tarafından sağlanır. Bu arterler, adrenal beze girmeden önce dallara ayrılır ve subkapsüler bir pleksus oluşturur; bu pencereleli sinüzoidal yapı, bez içinde zona glomerulosada hücre kümeleri ve fasikülata da kolonlar arasından geçerek zona retikularis derinlerine kadar ulaşır [4, 8]. Arteria suprarenalis superior, abdominal aortanın dalı olan arteria frenika inferiorun dalıdır ve çoğul dallar şeklindedir. Arteria suprarenalis media, abdominal aortadan çıkar. Arteria suprarenalis inferior ise arteria renalisin dalıdır [4, 8].

Adrenallerin venöz drenajı da vena suprarenalisler ile sağda vena cava inferior ve solda ise vena renalis sinistraya dökülür [4, 8].

Adrenal bezin vasküler yapısında arteriyel ve venöz anatomik çeşitlilik sıktır [8].

2.2.2. Lenfatik drenaj

Adrenal korteks ve medulladan gelen küçük lenfatik kanallar hilusa drene olur, buradan da lateral paraaortik lenf nodlarına drenaj sağlanır [8].

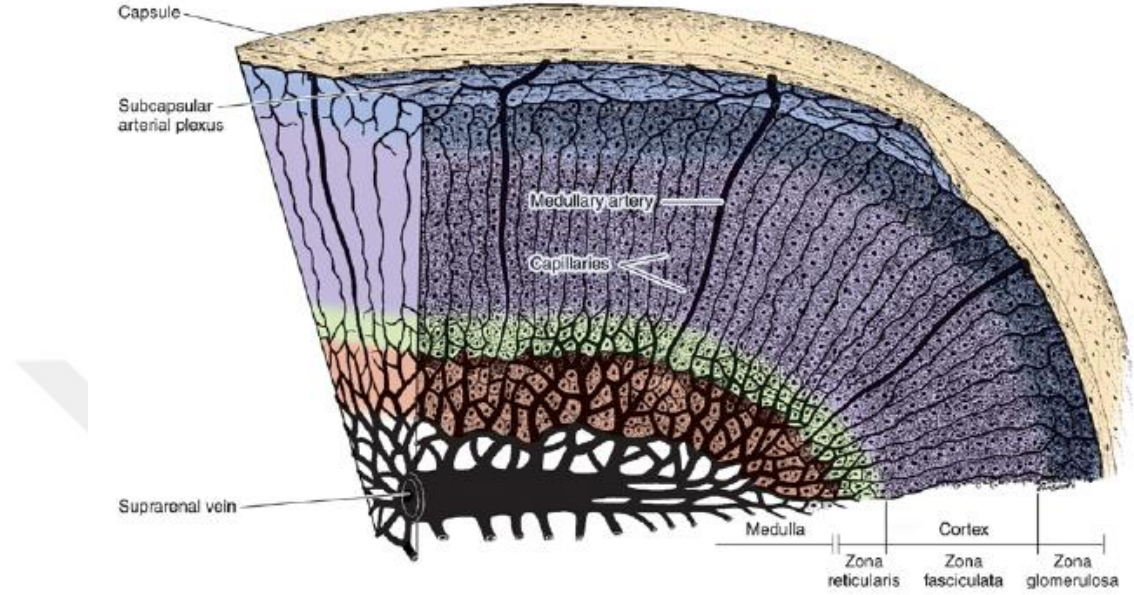
2.2.3. İnnervasyon ve hormonal kontrol

Adrenal medulla innervasyonu, preganglionik sempatik liflerden oluşan suprarenal pleksustan sağlanır. Adrenal korteks ise hipofiz bezi hormonal kontrolü altında çalışır [8, 9].

2.3. Adrenal Bez Histolojisi

Adrenal bez konsantrik iki tabakadan oluşmaktadır, sarı periferal tabaka adrenal korteks ve kırmızımsı kahverengi iç tabaka da adrenal medulla olarak adlandırılır. Adrenal korteks ve medulla, embriyolojik gelişim esnasında bir araya gelmiş farklı

germ yaprağından oluşan, fonksiyonları ve morfolojik karakterleri farklı iki organdır [10]. Adrenal bez yapısı Şekil 2.3'te şematize edilmiştir.



Şekil 2.3 Adrenal bez genel yapısı

2.3.1. Adrenal korteks histolojisi

Adrenal korteks, zona glomeruloza, zona fasikulata ve zona retikularis olmak üzere, keskin sınırlarla ayrılmayan üç tabakadan oluşur. Adrenal korteks içinde glomeruloza tabakası %15, fasikülata tabakası %65 ve retiküleris tabakası %7 yer kaplar.

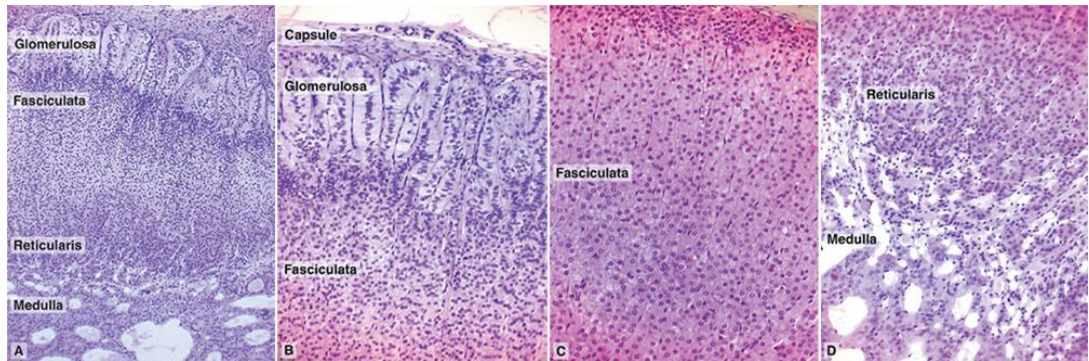
Kapsülün hemen altında uzanan granüloza tabakası, kapillerler ile çevrili, birbirine yakın, yuvarlak uzantılar oluşturmuş kordlar şeklinde düzenlenmiş olan piramidal veya kolumnar hücrelerden oluşmuştur.

Zona fasikülata, zona granüloza tabakasının hemen altında, organın yüzeyine dik açılar oluşturan, bir iki hücre kalınlığında ve aralarında kapillerlerin olduğu kordonlardan müteşekkildir. Bu tabaka hücreleri sitoplazmalarında ekseriyetle kolesterol ve kolesterol esterinden oluşmuş yoğun lipit damlacıkları ihtiva eden,

polihedral yapılı hücrelerdir. Doku preparatları hazırlanırken, hücrelerdeki yoğun yağ muhteviyatının çözünmesi sebebiyle, bu hücreler vakuollü görünür ve *spongiosit* olarak da adlandırılır. Bu hücreler, bazı yazarlar tarafından *berrak hücre* olarak adlandırılmıştır. Zona fasikülata hücrelerinde ince bir düz endoplazmik retikulum, gelişmiş granüler endoplazmik retikulum ve bol golgi cisimciği mevcuttur fakat mitokondri azdır. Kolesterolün fazla miktarda depolanması steroid hormonların biyosentezine hazırlık olarak yorumlanmıştır. Stres durumunda lipitten fakir olarak gözlenen hücreler, birey stres altında değilse lipitten zengindir [11].

En içteki korteks tabakası olan zona retikularis, birbiriyle anastomoz yapan irregüler kordlar oluşturan hücrelerden müteşekkildir. Buradaki hücreler diğer iki korteks tabaka hücrelerinden daha küçüktür; geniş ve oldukça yoğun pigment granülleri ihtiva eder. Bu tabakada sıklıkla, piknotik nükleuslu, düzensiz şekilli hücreler mevcuttur. Adrenal bez tabakalarının histolojik görünümü Şekil 2.4'te verilmiştir.

Korteks tabakasından sekrete edilen steroid hormonlar, ana fizyolojik etkilerine göre, minerolokortikoidler, glukokortikoidler ve androjenler olmak üzere üç gruba ayrılır. Minerolokortikoid hormon olarak aldosteron, zona glomerulosa tabakasının esas ürünüdür. Zona fasikülata özellikle kortizol olmak üzere glukokortikoid salgılar. Zona retikularis ise zayıf bir androjen olan dehidroepiandrosteron salgılar. Aynı zamanda zona retikulariste bir miktar kortizol salınımı da gerçekleşir.



Şekil 2. 4 Adrenal bez tabakalarının mikroskopik görünümü [5]

2.3.2. Adrenal medulla histolojisi

Adrenal medulla, retiküler fibriler ağ ile desteklenen, kordonlar ve yığınlar oluşturan polihedral hücrelerden oluşmuştur. Bitişik kordonlar yoğun kapiller ağ ile çevrilidir ve nadir parasempatik ganglionlar mevcuttur. Adrenal medulla hücreleri, embriyonik gelişim esnasında dendrit ve aksonlarını kaybetmiş ve sekretuar hücrelere dönüşmüş sempatik postganglionik nöronlardır.

Medullar hücrelerde 150-350 nm boyunda membran bağımlı elektron yoğun sekretuar granüller vardır. Bu granüller epinefrin veya norepinefrin ihtiva eder. Sekretuar granüllerde ayrıca ATP, kromograninler, dopamin- β -hidroksilaz ve enkefalinler mevcuttur. Son yapılan çalışmalarda epinefrin salgılayan hücrelerin daha küçük ve norepinefrin salgılayan hücrelerin daha büyük granüllere sahip olduğu tespit edilmiştir. Adrenal medulladan salgılanan katekolaminlerin %80' i epinefrindir. Steroid hormonları depo etmeyen korteks ile mukayese edildiğinde adrenal medulla hücreleri hormonlarını depo ederler.

2.4. Adrenal Bez Embriyolojisi

2.4.1. Adrenal korteks embriyolojisi

Adrenal korteksi oluşturan hücreler ara mezodermden köken alır. Bu hücreler ürogenital kabarıklıktan kaynaklanır; gonad ve böbrek ile ortak bir embriyolojik köken oluşturlar. Adrenogenital primordium 4. haftada ürogenital kabarıklığın medialinde gözlenir, yaklaşık olarak gestasyonun 8. haftasında gelişir ve iç fetal zon ve dış kalıcı zon olmak üzere 2 farklı tabaka oluşturur. İkinci trimesterde fetal zon büyüyerek bol miktarda dehidroepiandrosteron (DHEA) ve dehidroepiandrosteron-sülfat (DHEA-S) salgılar. Bu dönemde adrenaller fetal böbrekten daha büyüktür. Bu büyümeye 20. haftadan sonra fetüsün hipofizinden salgılanan ACTH neden olmaktadır. Doğum sonrası bu hormonların seviyesi fetal zonun involüsyonu ile paralel olarak azalır. Neokorteks, müteakip yıllar içinde yetişkin adrenal kortekse dönüşür [3].

2.4.2. Adrenal medulla embriyolojisi

Gestasyonun 9. haftasında, ektodermal kaynaklı nöral krest hücrelerinin adrenal beze ulaşmasıyla adrenal medulla gelişimi başlar. Bu ana kök hücreler, sempatoblast şeklinde farklılaşma gösterdikten sonra sempatik ganglion hücrelerini oluştururlar. Sempatogonia hücrelerinin bir kısmı katekolamin sekrete edecek olan kromaffin hücrelere farklılaşır. Postnatal dönemde adrenal medulladaki nöroblastlar ve ekstra adrenal kromaffin dokular involüsyona uğramasına rağmen çölyak arter ve mezenter arter civarında involüsyona uğramayan kromaffin hücreler olabilir ve gelecekte adrenal dışı feokromositoma kaynağı olabilirler.

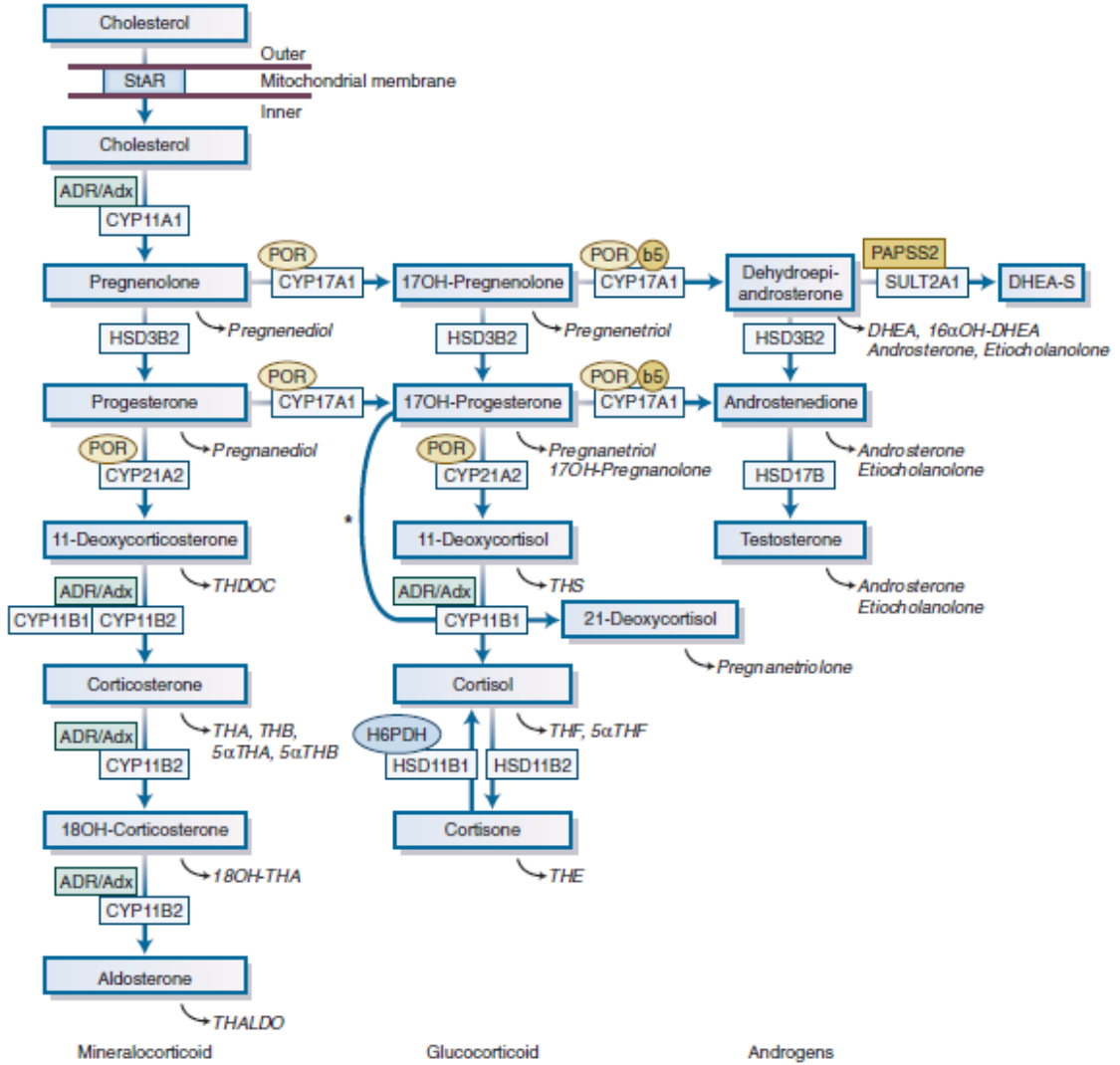
2.5. Adrenal Bez Fizyolojisi

2.5.1. Adrenal korteks fizyolojisi

Adrenal korteks adrenal bezin %80-90 kadarını oluşturur ve steroid hormonunu salgılar. Bu steroid hormonlar, sodyum ve potasyum dengesinden sorumlu olan minerelokortikoidler, glikoz ve diğer organik moleküllerin metabolizmasında görevli olan glukokortikoidler ve zayıf androjen etkisi olan seks steroidleri olmak üzere 3 farklı fonksiyonel kısımda incelenir. Bu hormonların hepsi kolesterolden sentezlenir. Kolesterol adrenal korteks hücre yüzeyinde bulunan LDL reseptörü aracılığı ile düşük dansiteli lipoprotein olarak hücre içine alınır ve hidroliz sonrası serbest kolesterol elde edilir. Aynı zamanda kolesterol adrenal korteks hücrelerinde asetil-KoA'dan da denovo olarak sentez edilir.

Steroidogenezdeki yolak, Şekil 2.5'te gösterilmiştir. İlk hormon bağımlı, hız sınırlayıcı basamak, intraselüler kolesterolün mitokondri dışı membranından, sitokrom P450_{scc} enzimi ile pregnenolona çevrildiği iç membrana transferidir. Bu işleme StAR proteini aracılık eder. ACTH'nın etkisi ile artan intraselüler CAMP ile tetiklenir. Steroidogenezde bir seri sitokrom P450 enzimi görev yapar ve yaptığı görevlere göre iki tipe ayrılırlar. Mitokondrial (Tip-1) sitokrom P450 enzimleri, CYP11A1 (P450_{scc}), 11 β-hidroksilaz (CYP11B1) ve aldosteron sentazdır (CYP11B2). Endoplazmik retikulumda bulunan mikrozomal (Tip 2) sitokrom P450 enzimleri ise 17 α-hidroksilaz (CYP17A1),

21- hidroksilaz (CYP21A2) ve P450 aromatazdır (CYP19A1). Bu kategorideki enzimler aynı zamanda, ilaç metabolizması, sterol ve safra asidi sentezinde görev alan hepatik enzimleri de içerir.



Şekil 2. 5 Steroid hormon biyosentezi [3]

Steroid hormon sentezi, kolesterolün, kolesterol desmolaz enzimi vasıtasıyla pregnenolona dönüşümü ile başlar. Pregnenolon, 3 β -hidroksisteroid dehidrojenaz enzimiyle progesterona dönüşürken, CYP17A1 enzimiyle de 17-OH-pregnenolona dönüşür. Pregnenolondan kaynaklanan progesteron da yine CYP17A1 enzimiyle 17-OH-progesterona dönüşür. CYP17A1 enziminin 17 α -hidroksilaz ve 17,20-liyaz olmak

üzere iki aktivitesi vardır. Pregnenolon ve progesteronun 17-hidroksi derivelerine dönüşmesi CYP17A1'in 17 α -hidroksilaz aktivitesi ile olurken, 17-OH-pregnenolonun dehidroepiandrosterona ve 17-OH-progesteronun da androstenediona dönüşümü 17,20 liyaz aktivitesi ile gerçekleşir. CYP17A1'in 17,20-liyaz aktivitesi sitokrom b₅ flavoprotein bağımlıdır. Zona glomeruloza tabakasında 17 α -hidroksilaz aktivitesi bulunmadığından kortizol bu tabakada yapılamaz.

Δ^5 -3 β -hidroksisteroidleri (sırasıyla, pregnenolon, 17-OH-pregnenolon ve dehidroepiandrosteron), Δ^4 -3 β -ketosteroidlere (sırasıyla, progesteron, 17-OH-progesteron ve androstenedion) çeviren enzim 3 β -hidroksisteroid dehidrojenazdır. 17-OH-progesteron, 21-hidroksilaz enzimiyle (CYP21A2), zona fasikülata tabakasında 11-deoksikortizole ve zona glomeruloza tabakasında da, 11-deoksikortikosterona çevirilir.

11-deoksikortizolün 11- β -hidroksilaz ile (CYP11B1) kortizole çevrilmesi kortizol biyosentezinde son basamak olup mitokondride yer alır. Aldosteron sentaz (CYP11B2) da bu reaksiyonu katalizleyebilir.

Aldosteron sentaz (CYP11B2) 18-OH-kortikosteronun aldosterona dönüşümünü sağlar. CYP11B2, aldosteron üretmek üzere, 11 β -hidroksilasyon, 18-hidroksilasyon ve 18-metiloksidasyon yapabilir. CYP11B1'in ise bu aktiviteleri yoktur. CYP11B1 regulasyonu esas olarak ACTH üzerinden gerçekleşirken, CYP11B2'nin regulasyonu ise angiotensin-II üzerin gerçekleşir.

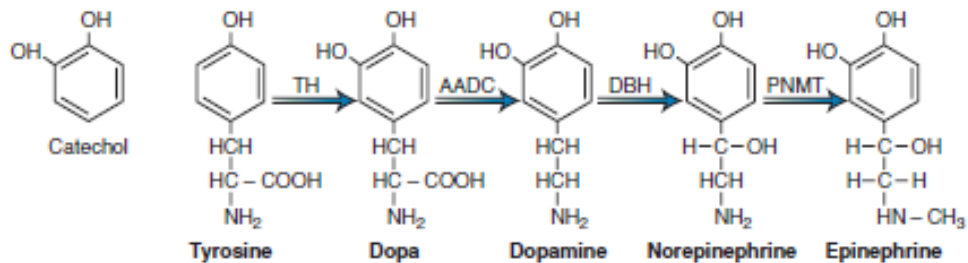
17-ketosteroid redüktaz ile androstenodion testosterona ve östron ise östradiole çevirilir. Kadın ve erkekte östrojen ve androjenler, gonad ve adrenallerden salgılanır. Periferik dokularda ve özellikle yağ dokusunda bulunan aromataz enzim ile testosteron östradiole ve androstenedion da östrona dönüşür. DHEA, adrenal bezlerin salgıladığı başlıca Δ^5 steroidtir ve sülfokinaz enzimi ile sülfatlanarak, DHEA-S oluşur. 3 β -hidroksisteroid dehidrojenaz ve 17 ketosteroid redüktaz enzimleri ile DHEA, testosterona dönüşür. Kadınlarda dolaşımda bulunan testosteronun %50'si adrenal kaynaklı iken erkeklerde testosteron, başlıca testislerde üretilmektedir. Yetişkinlerde adrenal bez, günde 4 mg DHEA, 7-15 mg DHEA-S, 1,5 mg androstenedion, 0,05 mg testosteron salgılar [3].

2.5.2. Adrenal medulla fizyolojisi

Adrenal bezin %10'unu oluşturan adrenal medulla keskin olmayan bir demarkasyon hattıyla korteksten ayrılır. Adrenal medulla, kromaffin hücreler veya feokromositler olarak adlandırılan adrenal hücrelerden oluşmuştur. Adrenalin adrenal medullada sentezlenir, depolanır ve salgılanır. Fakat noradrenalin ise sadece adrenal medullada değil, periferik sempatik sinirlerde de sentezlenir ve depo edilir. Adrenal bez hücrelerinin nihai ürünü noradrenalin olmasına rağmen, adrenal bezden salgılanan katekolaminlerin $\frac{3}{4}$ 'ü adrenalin olarak salgılanır. Adrenal kaynaklı feokromositomalar genellikle adrenalin salgılayarak, adrenal dışı feokromositomalar adrenalin salgılayamaz. Noradrenalin prekürsörü olan dopamin de adrenal medulla ve periferik sempatik sinirlerde bulunur. Dopamin esas olarak santral sinir sisteminde nörotransmitter olarak vazife görür. Katekolaminlerin birçok kardiyovasküler ve metabolik etkileri vardır. Etkilerini G protein bağlı reseptörler vasıtasıyla gösterirler.

Katekolaminler tirozinden sentez edilirler. Tirozin yiyecekler ile alınabilir veya fenilalaninden sentezlenebilir; adrenal gland hücrelerine aktif transport ile girer.

Katekolamin sentezinde hız kısıtlayıcı basamak tirozinden dopamin oluşumudur. Artan intrasitoplazmik ürünler ile tirozinden dopamin oluşumunu sağlayan tirozin hidroksilaz inaktive edilir. Tirozinden adrenalin oluşumuna kadar geçen basamaklar Şekil 2.6'da belirtilmiştir.



Şekil 2. 6 Katekolamin biyosentezi [12]

Dopamin, dopamin β -hidroksilaz ile noradrenaline hidroksile edilerek veziküllere aktif olarak taşınır. Bu enzim tirozin hidroksilaz ile benzerlik gösterir ve her ikisi de glukokortikoidler ve CAMP bağımlı kinazlar ile uyarılır. Bu reaksiyonlar adrenal medullada kromaffin hücrelerin salgı veziküllerinde gerçekleşir. Bu veziküllerde, dopamin β -hidroksilaz, kromogranin A ve ATP bulunur. Noradrenalin, vezikülden sitoplazmaya salınır ve orada fenil etanolamin N-metil transferaz ile adrenaline çevrilir. Sonra adrenalin başka bir veziküle taşınır. Fenil etanolamin N-metil transferaz aktivitesi kortikomedüller sistemde bol miktarda bulunan glukokortikoidler ile düzenlenir.

Katekolaminler, plazma yarılanma ömürleri 10-100 saniye olan moleküllerdir. Dolaşımdaki katekolaminlerin yaklaşık yarısı zayıf olarak albümine bağlanır. Bundan dolayı plazma konsantrasyonları değişkendir. Dolaşımdan eliminasyonu ise sempatik sinirler tarafından geri alınması veya metabolize edilmesi, sülfat konjugasyonu ve renal atılım ile gerçekleşir. Katekolaminlerin çoğu sentez edildikleri hücrelerde metabolize edilir. Dolaşımdaki katekolaminler, sinir sonlanmaları tarafından olduğu gibi sinir hücresi dışındaki hücreler tarafından da geri alınabilir. Geri alınan bu katekolaminler katekol-O-metil transferaz enzimiyle metabolize edilir. Bu basamakta elde edilen metanefrin ve normetanefrin, monoaminooksidaz ile vanilmandelikasite dönüştürülür. Dopaminin son ürünü yine bu enzimler tarafından dönüştürülen homovalinik asittir [3, 13].

Katekolamin salgılayan tümörler feokromositoma olarak adlandırılır. Feokromositomalar adrenalin, noradrenalin veya dopamin salgılayabilir. Adrenalin salgılayanlarda sistolik hipertansiyon, taşikardi ve terleme görülürken noradrenalin salgılayanlarda ise diastolik tansiyon yüksekliği müşahade edilir. Dopamin salgılayanlarda ise tansiyon yüksekliği görülmez. Feokromositoma adrenalin, noradrenalin ve dopamin dışında, ANP, VIP, CRH, ACTH, GH, somatostatin, eritropoetin, paratiroid ve kalsitonin geni ilişkili protein salgılayabilir.

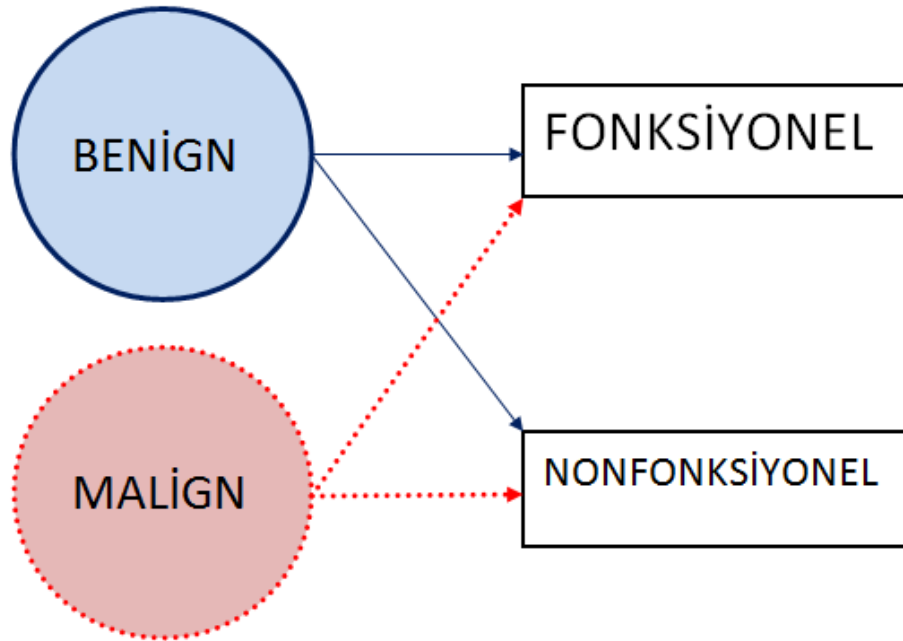
2.6. Adrenal İnsidentaloma

Adrenal insidental kitleler, radyolojik tetkikler esnasında rastlantısal olarak tespit edilen 1 cm ve üzerindeki kitlelerdir [14]. Başka sebepler ile yapılan bilgisayarlı

tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MR) tetkiklerinde rastlantısal olarak tespit edilirler. Son zamanlarda radyolojik görüntülemelerdeki gelişmeler sayesinde görülme sıklığında artış görülmüştür. Yaşlılarda, obezlerde, hipertansiflerde, diyabetik hastalarda, metabolik sendrom varlığında ve kadınlarda görülme sıklığı daha fazladır [1, 2, 15]. Prevelansı radyolojik incelemelerde %10 civarındadır [1]. Otopsi serilerinde %1-9 arasında değişen oranlar verilmesine rağmen ortalama %2 civarındadır [15]. İnsidentaloma olguları genellikle nonfonksiyonel ve benign olmasına rağmen, tespit edildiğinde yapılması gereken, lezyonun benign veya malign olduğunun kararının verilmesidir. Bir diğer verilmesi gereken karar da lezyonun fonksiyonel olup olmadığıdır [1, 2] (Şekil 2.7). Hastanın tedavisi ve takibi bu iki sorunun cevabı ile şekillenecektir.

2.6.1. Fonksiyonel değerlendirme

İnsidental adrenal kitlelerde en sık rastlanan lezyon adrenal adenomdur [1].



Şekil 2. 7 Adrenal kitlelere yaklaşım

Yapılan 28 yıllık verilerin toplandığı ve 828 adrenal insidental kitlenin alındığı bir çalışmada endokrin fonksiyon görülme prevalansı %10'un altında bulunmuştur [16].

Ülkemizde adrenal insidental kitlelerin özelliklerini yansıtan ve Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi (DEÜTF) Endokrinoloji Bölümü tarafından yapılan çalışmanın sonuçları Tablo 2.1’de verilmiştir.

Tablo 2. 1 İnsidental adrenal kitlelerin dağılımı (DEÜTF verileri) [1]

	Radyoloji ve histopatoloji (n=376) (%)		Hormonal (n=343) (%)
Adrenal Adenom	85,60	Nonfonksiyonel Adenom	73,5
ACC	0,26	Subklinik CS	12
Malign Feokromositoma	0,79	Feokromositoma	5,2
Benign Feokromositoma	4,50	Cushing Sendromu	4,4
Adrenal Kist	3,00	PHA	4,4
Adrenal Miyolipom	2,10		
Adrenal Metastaz	3,70		

Çalışmalara göre değişik veriler elde edilmesine rağmen adrenal insidentalomalarda endokrin fonksiyon prevalansı %10-15 olduğu kabul edilir.

İnsidental kitle tespit edilen hastalarda, artmış adrenal fonksiyon kliniği veren kişiler tetkik edilmelidir. Bu hastalarda, subklinik Cushing sendromu ve feokromositoma en sık görülen hastalıklar olup bu hastalıklara yönelik tetkikler kesinlikle yapılmalıdır. Hipertansif hastalar, potasyum değeri normal bile olsa aldosteron salgılayan adenom açısından tetkik edilmelidir. Hastada adrenal hiperfonksiyon klinik bulgusu olmadığı durumlarda, görüntüleme yöntemleri ile lipom, miyolipom veya kist olduğu hakkında kesin kanı var ise hastaya hormonal değerlendirme yapılması zorunlu değildir [1].

2.6.1.1.Subklinik Cushing sendromu

Subklinik Cushing Sendromu, adrenokortikal lezyonu olan hastalarda, Cushing sendromu klinik bulgularını göstermeksizin glukokortikoid sekresyonu ile karakterize durumdur. Bu hastalarda, aşikar Cushing sendromu belirtilerini göstermeseler de, sürekli endojen kortizol salgısı ile gerçekleşebilecek olan hipertansiyon, obezite, diabetes mellitus ve osteoporoz gibi hastalıklar gelişebilir [17, 18]. Subklinik Cushing sendromu adrenal insidentalomalarda en fazla görülen hormonal anormalliktir. Ülkemizde yapılan iki çalışmada prevalansı %5,7 ve %12 olarak bulunmuştur. Yapılan 13 çalışmadan müteşekkil bir metaanalizde ise kortizol salgılayan insidentaloma prevalansı %5,3 olarak bulunmuştur [19]. Prevalansının yüksek olması sebebiyle bütün insidental kitlelerde subklinik Cushing sendromu varlığı tetkik edilmelidir [1]. Cushing sendromunda ise klinik bulgular aşikar olduğundan, hasta bu cihette tetkik edilirken adrenal kitle bulunabilir, fakat insidental kitlelerde Cushing sendromu mutad bir durum değildir.

Subklinik Cushing sendromu tetkiki için öncelikle 1 mg deksametazon supresyon testi (DST) yapılmalıdır [20]. 2002 yılında, National Institutes of Health (NIH) tarafından baskılanmış kortizol eşik düzeyi 5 mcg/dl olarak önerilmiştir. Eşik değerin 1,8 mcg/dl olarak kullanılması bazı endokrinoloji cemiyetleri tarafından önerilmiş olsa da yanlış pozitif tanı ihtimalini arttırması sebebiyle subklinik Cushing sendromu tanısında eşik değer 5 mcg/dl olarak kabul görmektedir [1].

Anormal 1 mg DST, ACTH bağımsız kortizol üretimi ile uyumludur ve bu anormal bulgu, 24 saatlik serbest idrar kortizolü, serum ACTH düzeyi, DHEA-S ve 8 mg DST tetkikleri ile teyit edilmelidir. Baskılanmış ACTH ve DHEA-S düzeyleri ve yükselmiş gece yarısı kortizolü subklinik Cushing sendromu tanısında önemli yer tutmaktadır [1, 21]. 5 mcg/dl üzerindeki kortizol düzeyleri subklinik Cushing sendromunu düşündürürken, 1,8 mcg/dl altındaki değerler ise tanıyı dışlayacaktır. 1,8 mcg/dl ile 5 mcg/dl arasındaki değerlerde ise hastanın kliniği ve bahsedilmiş olan diğer tetkiklerin birlikte değerlendirilmesi ile karar verilmelidir.

Adrenal insidentalomalarda tespit edilen subklinik Cushing sendromu vakalarının %73-80'inde, düşük ACTH bazal seviyeleri, baskılanmamış 1 mg DST, normalin üst sınırında 24 saatlik idrar kortizolu tespit edilmiştir. Daha az oranda da bozulmuş kortizol sirkadiyen ritmi (%43) ve CRH'ya azalmış ACTH yanıtı (%55) mevcuttur [22].

Cushing sendromunun tedavisi cerrahi olmasına rağmen, subklinik Cushing sendromunda cerrahi tedavinin yeri tartışmalıdır; ancak genç hastalarda, hipertansiyon, kötü kontrollü diabetes mellitus ve osteoporoz varlığında cerrahi tedavi önerilmektedir [14].

2.6.1.2. Aldosteronoma

Aldosteronoma, %1'in altındaki prevalansı ile adrenal insidental kitlelerin nadir sebeplerindedir [23]. Dokuz Eylül Tıp Fakültesi'nde yapılan 343 hastanın dâhil edildiği bir çalışmada primer hiperaldosteronizm (PHA) prevalansı %4,4 olarak bulunmuştur [1]. PHA tanısı alan hastaların çoğunda potasyum düzeyi normal olduğu için adrenal insidentaloma teşhis edilen ve hipertansiyonu olan hastalar, potasyum değerine bakılmaksızın hiperaldosteronizm açısından değerlendirilmelidir. Plazma aldosteron düzeyi (ng/dl) / Plazma renin aktivitesi oranı (ng/ml/saat), 30'un üzerinde ise hastalar PHA açısından ek tetkike ihtiyaç duyarlar. Bu cihette yapılabilecek olan tetkikler de, oral sodyum yükleme testi, salin infüzyon testi, kaptopril uyarı testi ve fludrikortizon baskılama testidir [2, 14].

2.6.1.3. Feokromositoma

Adrenal insidentalomaların %3'ü feokromositomadır [24]. Feokromositomaların hepsi fonksiyonel değildir, görüntüleme yöntemlerinin gelişmesi ile presemptomatik durumda feokromositomalar tespit edilmiştir [25, 26]. Bazı yazarlar tarafından bütün adrenal insidentalomalarda plazma fraksiyone metanefrinlerin tetkik edilmesi tavsiye edilirken [2] yine bazı yazarlar tarafından da radyolojik görüntüler feokromositoma düşündürmüyorsa bu cihette tetkike ihtiyaç olmadığı yönündedir [27, 28]. Adrenal insidentalomaların fenotipik görüntüsü feokromositoma ihtimali taşıyorsa, 24 saatlik idrarda fraksiyone metanefrinler ve katekolaminler tetkik edilmelidir.

2.6.1.4. Diğer hormon aktif durumlar

Seks hormonu salgılayan adrenal insidental kitleler nadirdir. Literatürde yaklaşık 50 vaka rapor edilmiştir [3]. Genellikle kadınlarda görülürler. Çocukluk esnasında konjenital adrenal hiperplazi tespit edilen hastalarda ayırıcı tanıda hesaba katılmalıdır. Kadınlarda ise genellikle premenopozal dönemde, hirsutizm, seste kalınlaşma, amenore ve kliteromegali gibi bulgular görülür. Tümör değişik boyutlarda olabilir ve tedavisi cerrahidir [3]. İnsidental adrenal kitlelerin hormonal değerlendirilmesinde seks steroidleri sekresyonu için spesifik bir değerlendirme tavsiye edilmez [1].

2.6.2. Radyolojik değerlendirme

Bilinen bir kanseri olmayan hastada adrenal malignite ihtimali çok düşüktür. Adrenal insidentaloma tespit edilen vakalarda primer adrenal karsinom sıklığı yaklaşık %2-5 ve adrenal beze metastaz sıklığı %0,7-2,5 arasındadır [14, 15, 19, 24]. Lezyonun malignite açısından değerlendirilmesinde, boyutu, radyolojik görüntüsü, görüntü karakteristikleri ve beraberinde başka bir malignite olup olmadığına bakılmalıdır [14, 22, 29].

Adrenal kitlenin malignite riski, kitlenin boyutu ile doğrudan ilişkilidir. Ulusal İtalyan Adrenal Çalışma Grubunun yapmış olduğu 887 hasta ve 15 yıllık bir periyodu içeren retrospektif çalışmada 4 santimetrelilik bir eşik değer alındığında kitle boyutu, %10 hata ile malignite için prediktif özellik göstermektedir [30]. Bu çalışmada 4 cm üzerindeki lezyonların %76'sı benign bulunmuştur [22, 30]. Bununla birlikte 4 cm altında da adrenokortikal kanser vakaları mevcuttur [31]. Adrenal karsinomun boyutu ne kadar küçükse prognoz o kadar iyidir ve cerrahi rezeksiyon ihtimali o kadar fazladır [32].

Adrenal kitle boyutları, tedavi değerlendirmesini yaparken yegâne kriter değildir. Radyolojik değerlendirmelerin ve progresyon takibinin adrenal insidental kitlelerin değerlendirmesinde önemli prediktif değeri vardır [33, 34]. Gerçekten de BT ve MR adrenal kitlelerin histolojik karakteri için yapılacak olan değerlendirmede prediktif değer arz eden önemli tanısal ipuçları vermektedir [14, 35]. Pozitron emisyon

tomografisi (PET), eski malignite hikayesi olan veya BT'nin dansitometri ve washout değerlendirmelerinde uyumsuzluk olan ve malignite şüphesi devam eden seçilmiş hastalarda tanıda yardımcıdır [1, 36]. PET malign lezyonların tanısında %100 duyarlılığa sahiptir, fakat özgülüğü bu kadar yüksek değildir [36].

2.6.2.1. Bilgisayarlı tomografi

BT, adrenal lezyon değerlendirmesinde ilk başvurulması gereken görüntüleme yöntemidir. [1]

BT, 3-5 milimetrelik kesitlerle adrenal kitlelerin %95-97'sini tespit edebilir. BT ile yapılan görüntülemelerde, görüntünün dansitesi (radiodensity) radyografik attenüasyon ile ölçülür ve Hounsfield Ünitesi (HU) skalası ile değerlendirilir. 1991 yılında Lee ve arkadaşları BT dansitometri ile birçok adrenal adenomun nonadenomdan ayrılabilceğini bildirdi. Bu çalışmada dansite, adenomlar için -2,2 HU ve non adenomlar için ise 28,9 HU olarak tespit edildi [37]. Korobkin ve arkadaşları tarafından bu durumun yağ muhteviyatı ile alakalı olduğunu bildirildi [38]. Radyografik attenüasyon, lezyon yağ içeriğine duyarlıdır ve genellikle lezyonun yağ muhteviyatı ile HU değeri arasında negatif korelasyon vardır. Yağ dokusunun HU değeri -20 ile -150 arasındadır. Adenomlar genellikle küçük, homojen, düzgün sınırlı kitleler şeklindedir ve genellikle yoğun intrasitoplazmik lipid içerirler. Mamafih, düzgün kenarlı, homojen ve 10 HU altındaki attenüasyon değerlerinde lezyonların benign olma olasılığı çok yüksektir (duyarlık >%90 ve özgülük %50-100) [1, 2]. Yapılan birçok çalışmanın metaanalizinde adenom ve non adenom ayırımında eşik değerin 10 HU olduğu bildirildi [39]. Hamrahian ve arkadaşlarının kontrastsız BT ile değerlendirilen ve adrenalektomi yapılan 151 vakalık serisinde HU cutoff değeri 10 olarak belirtilmiştir [40]. Diğer taraftan adenomların %30'unun yağ içeriği düşüktür ve dolayısıyla attenüasyon değeri 10 HU üzerindedir. Aynı şekilde malign lezyonların da yağ içeriği düşüktür ve attenüasyon değeri 10 HU üzerindedir. Attenüasyon değeri arttıkça malignite olasılığı da artmaktadır. Ortalama HU değerleri adenomlarda $16,2 \pm 13,6$, adrenal karsinomalarda $36,9 \pm 4,1$, metastazlarda $39,2 \pm 15,2$ ve feokromositomalarda $38,6 \pm 8,2$ 'dir. Kontrastsız BT'de 10 HU altında attenüasyon değeri ölçülen non adenom grubu miyolipomlardır.

Cutoff değeri olarak kabul gören 10 HU değerinin duyarlılığı yüksek fakat özgüllüğü düşüktür, bu sebeple 10 HU değeri üzerindeki değerlere sahip lezyonlar ileri değerlendirmeye ihtiyaç duyar.

Kontrastsız tomografide HU değeri ile yapılacak olan değerlendirmelere ek olarak kontrastlı tomografide yağ içeriğinin kontrast maddeden temizlenme oranı olan wash-out yöntemi ile ileri değerlendirme yapılabilir. Wash-out yöntemiyle kontrast verildikten 10-15 dakika sonra lezyonun tutmuş olduğu kontrast maddeden temizlenme oranına bakılır. Adenomlar yüksek yağ muhteiyatı sebebiyle genellikle kontrast maddeden hızla temizlenirken nonadenom lezyonlarda bu temizlenme oranı daha düşüktür. Ayrıca malign adrenal lezyonlardaki kapiller geçirgenliğinin azalması da kontrast maddeden temizlenmeyi yavaşlatır. Kontrast maddeden temizlenme eşik değeri olarak kabul edilen %50 veya daha üstündeki wash out değerleri %100 duyarlık ve %100 özgüllükle adenom için tipik olarak kabul edilir [1, 40, 41]. Bu cihette Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneğinin değerlendirmesi ise, kontrast öncesi ve sonrası wash-out oranının %40' ın üzerinde olması az yağ içeriği olan adenomların ayırt edilmesinde duyarlılığı %82-97 ve özgüllüğü %92-100 olduğu şeklindedir [1].

BT görüntüleme lezyonun fonksiyonu hakkında herhangi bir bilgi vermez, fakat malign-benign ayrımını predikte edebilir [14].

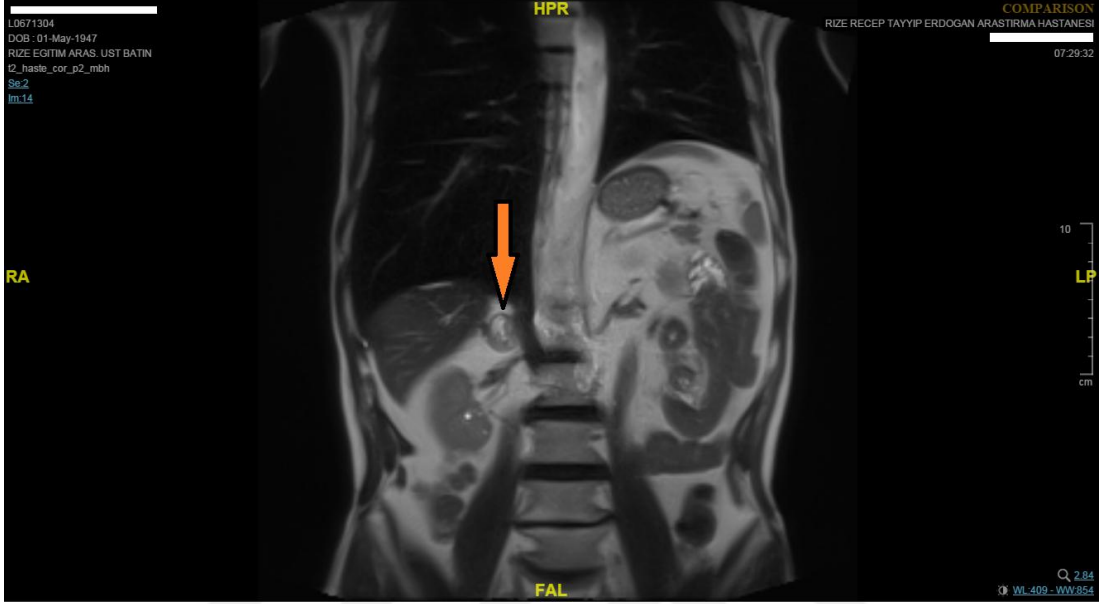
Feokromositomada, düşük ozmolar kontrast madde kullanımı ile, kontrast öncesi α -bloker veya β -bloker verilmese de, kontrastlı BT güvenlidir [42]. BT çekimi için düşük ozmolar kontrast madde infüzyonunu müteakip hastada diastolik hipertansiyon gelişebilir, fakat ne katekolamin deşarjına ne de hipertansif krize sebep olmaz.

2.6.2.2. Manyetik rezonans (MR)

MR adrenal lezyonların değerlendirilmesinde BT kadar önemli bir görüntüleme yöntemidir.

MR, bir mıknatıs ve radyo dalgaları kullanılarak görüntü elde etmeyi sağlayan radyolojik yöntemdir. Radyo frekansları ile dokulardaki hidrojen atomlarında

rezonanslar oluşturulur. Vücudumuzda hidrojen atomu, en çok su ve yağda bulunur. Dolayısıyla MR, su ve yağ moleküllerinin içindeki hidrojen protonlarının farklı bir şekilde rezonans göstermesi tekniğine dayanmaktadır.



Şekil 2. 8 T2 ağırlıklı MR görüntülemesinde, feokromositoma için belirleyici olan hiperintens görüntü. (RTEÜ Tıp Fakültesi, REAH arşivi)

MR' da T1 ve T2 ağırlıklı sekanslar olmak üzere iki ayrı sekans kullanılır. T1 ağırlıklı sekanslar anatomik değerlendirme için olanak sağlarken T2 ağırlıklı sekanslar patolojik sinyalleri gösterir [43]. T1 ve T2 ağırlıklı sekanslar benign adenomları, malign lezyonlardan ve feokromositomadan ayırır (Şekil 2.8) Adenomlar, T1 ağırlıklı sekanslarda karaciğere göre hipo-izo intens ve T2 ağırlıklı görüntülerde hiper-izo intens olarak görüntülenir [44].

Kontrastlı MR'da BT'de olduğu gibi adenomlar kontrast maddeden daha hızlı temizlenir ve bu yöntem benign ve malign lezyonların ayrımında kullanılır.

Kullanılan bir diğer MR tekniği ise kimyasal şift görüntülemedir. Bu yöntem BT'deki dansite ölçümüne benzer şekilde intraselüler yağ muhteviyatına duyarlıdır. Kimyasal şift olgusu, adrenal lezyonun dalağa kimyasal şift oranının hesaplanması ile ölçülür. Benign adenomlar in-fazda göreceli olarak parlak görünmesine rağmen out-

fazda sinyal kaybına uğrar. Kimyasal şift oranı 0,71'den az olması, yağdan zengin adenomu düşündürür [45]. Kimyasal şift yöntemi ile adenomların ayırt edilebilmesinin duyarlılığı %84-100 ve özgüllüğü %92-100'dür [1].

MR tetkikinin gelişmesi ile MR fonksiyonlarından yeni çıkarımlar yapılarak kullanıma sunulmuştur. Bunlardan biri de görünen difüzyon katsayısıdır (apparent diffusion coefficient = ADC). Difüzyon, serbest su protonlarının gelişi güzel hareketidir. Biyolojik yapılarda bu hareket hücre zarı ve büyük moleküller sayesinde kısıtlanır. Kısıtlanmış bu hareketi tanımlamak için *görünen difüzyon katsayısı* (ADC) kullanılır. Difüzyon ağırlıklı görüntü, difüzyon kontrastına ek olarak, örtüşen T2 kontrastına sahiptir. Uzun T2 değerlikli kısımlarda bu durum, düşük difüzyon tekniğini taklit edebilir. Sinyalin bu kısımları, ADC hesaplanarak elimine edilebilir. Bu sayede, ADC haritası ile T2 etkisi ortadan kaldırılır ve T2 parlama sorunu çözülmüş olur.

$$ADC = -\ln(SI_{1000}/SI_0) / b$$

“b”değeri, sn/mm² cinsinden difüzyon hızının sayısal değerini verir.

Adrenal kitlelerin yağ muhteviyatına istinaden adenom ve nonadenom olarak ayrılmasında ADC'nin etkinliğinin değerlendirilmesi için çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Miller FH ve arkadaşları tarafında 2010 yılında yapılan ve 156 hastadaki 160 adrenal lezyonun dâhil edildiği bir çalışmada, malign lezyonlarda ADC değeri $1,67 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ ($1,41 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn} - 1,84 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$) olarak bulunmuştur. Adenomlarda ise $1,61 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ ($1,27 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn} - 1,96 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$) bulunmuştur. Araştırmacı tarafından bu yöntemin adenom-nonadenom ayrımının yapılmasında yeterli etkinliği olmadığı bildirilmiştir [46].

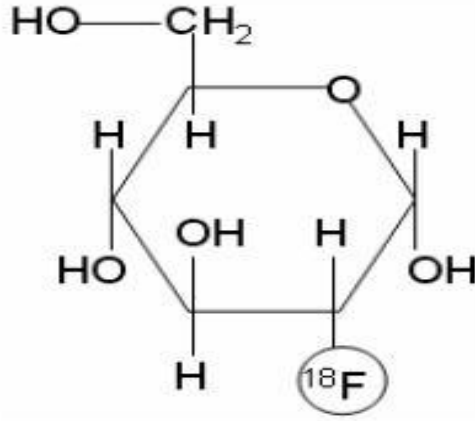
Adrenal görüntülemeye ilk tercih BT olmasına rağmen, MR da BT kadar etkilidir ve özellikle bazı klinik durumlarda avantaj sağlar. Hâlihazırda, adrenal kitlelerin radyolojik olarak tetkikinde BT ve MR arasında tercih yapabilecek kesin veriler yoktur. BT, erişim kolaylığı ve fiyatı düşünüldüğünde ilk tercih olarak görülmektedir. BT'nin içerdiği radyasyon MR karşısında zayıf kaldığı nokta olurken, BT kadar iyi uzaysal çözünürlüğe sahip olmaması, MR açısından bir dezavantajdır.

2.6.2.3.Pozitron emisyon tomografisi (PET):

PET, kişiye dışarıdan verilen pozitron yayıcı radyonüklidler aracılığıyla, vücuttaki çeşitli biyokimyasal ve metabolik olayların ölçülerek, tomografik olarak görüntülediği bir görüntüleme yöntemidir. PET görüntülemede vücuda verilen radyoaktif maddelerin dağılımlarının belirlenmesi amaçlanır [47]. PET’de, görüntüleme ajanı olarak radyoaktif işaretli madde veya bir radyoaktif maddenin kendisi doğrudan görüntüleme yapılacak olan kişiye tatbik edilerek görüntüleme yapılmaktadır [47]. PET tarayıcıları radyoaktif işaretli maddenin emisyonlarını algılayan ve hasta çevresine yerleştirilmiş bir dizi özel algılayıcı sistemden oluşmuştur [48]. PET görüntülemede kullanılan radyoaktif işaretli madde normal şartlarda insan vücudunda bulunan karbon, oksijen, azot ve flor gibi elementleri ihtiva eder ve vücutta biyolojik olarak bu moleküller gibi davranır [47]. Flor, biyolojik sistemlerde normalde bulunan bir element olmamasına rağmen, değişik moleküllerin hidrojen atomu veya hidroksil iyonu ile yer değiştirebilir [48]. Bu amaçla pozitron salıcısı radyonüklidlerle yapılan PET görüntüleme çalışmalarında işaretlenmiş glikoz, aminoasit, hormon molekülleri veya metabolik prekürsörler kullanılmaktadır.

PET’in çeşitli hastalıklar hakkında anatomik bilgi sağlayan radyolojik görüntüleme yöntemlerinden en önemli farkı fonksiyonel bir görüntüleme yöntemi olmasıdır. Fonksiyonel görüntülemede, uygun yöntem ve görüntüleme ajanları kullanılarak doku perfüzyonunun, glikoz metabolizmasının, reseptör aktivitelerinin görüntülenmesi mümkün olmaktadır [47]. Sonuçta, kullanılan radyofarmasötüğün izlenmiş olduğu biyokimyasal ve metabolik olayın görüntüsü elde edilmiş olur [49].

PET çalışmalarında %90 oranında ¹⁸F flor işaretli bileşikler kullanılmaktadır. Rutin klinik uygulamalarda da en çok kabul gören ve kullanılan PET parametresi glikoz metabolizmasının izlenmesidir. Bu amaçla ¹⁸F-FDG kullanılmaktadır [49] ve kimyasal formülü Şekil 2.9’da gösterilmiştir. Florodeoksiglukoz, D-glukoz analogudur ve glikoz molekülündeki 2. karbon atomuna, hidroksil grubu çıkartılarak, ¹⁸F radyoizotopu eklenmesiyle elde edilir; hücrelerde artmış glikolizi, netice olarak metabolizma artışını yansıtır.

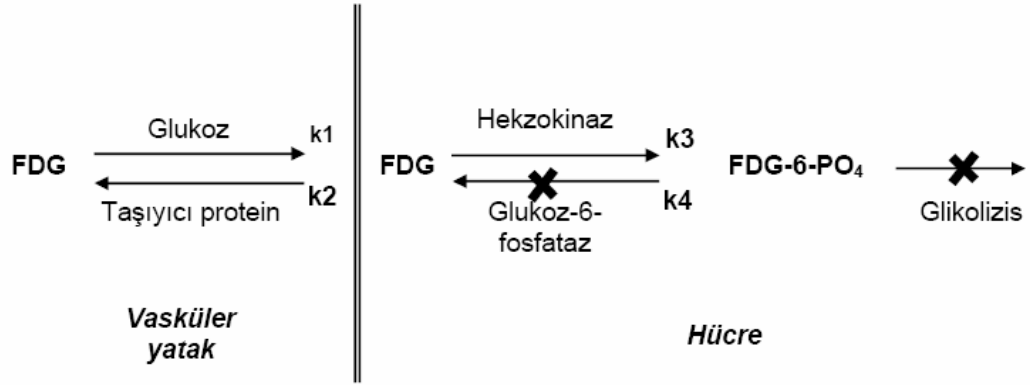


Şekil 2. 9 ¹⁸F'lor ile işaretli fluoro-2-deoksi-D-glukoz.

Kanser hücrelerinde artmış glikoz metabolizması uzun yıllardır bilinmektedir [50]. Genel olarak malign hücreler glukozu yüksek miktarda kullanır [48]. Son 20 yılda kanser hücrelerindeki glikoz metabolizması ile ilişkili moleküler mekanizmaların anlaşılması mümkün olmuştur [47]. Malign hücrelerin normal hücrelerden farklılaşmaları sırasında metabolizmalarında önemli farklılıklar meydana gelir. DNA sentezi, aminoasit kullanımı ve glikolizdeki artış bunlar arasında sayılabilir [47]. Kanser hücrelerindeki glikoz metabolizmasındaki artış pek çok nedene bağlı olabilir. Hücrelerin malign transformasyonu, hızlı büyümeleri ve yetersiz vaskülarizasyon sebebiyle hipoksik kalmaları, glikoz uptake ve matabolizmasında görev alan enzimlerin fazla ekspresyonu kanser hücrelerindeki glukoz metabolizmasında artışa sebep olabilir. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki, bir çok kanserde ¹⁸F-FDG tutulumu ile kanserin ihtiva ettiği canlı hücre arasında pozitif korelasyon vardır.

¹⁸F-FDG tutulumu maligniteye spesifik değildir, enflamasyona bağlı olarak da artış gösterebilir [51].

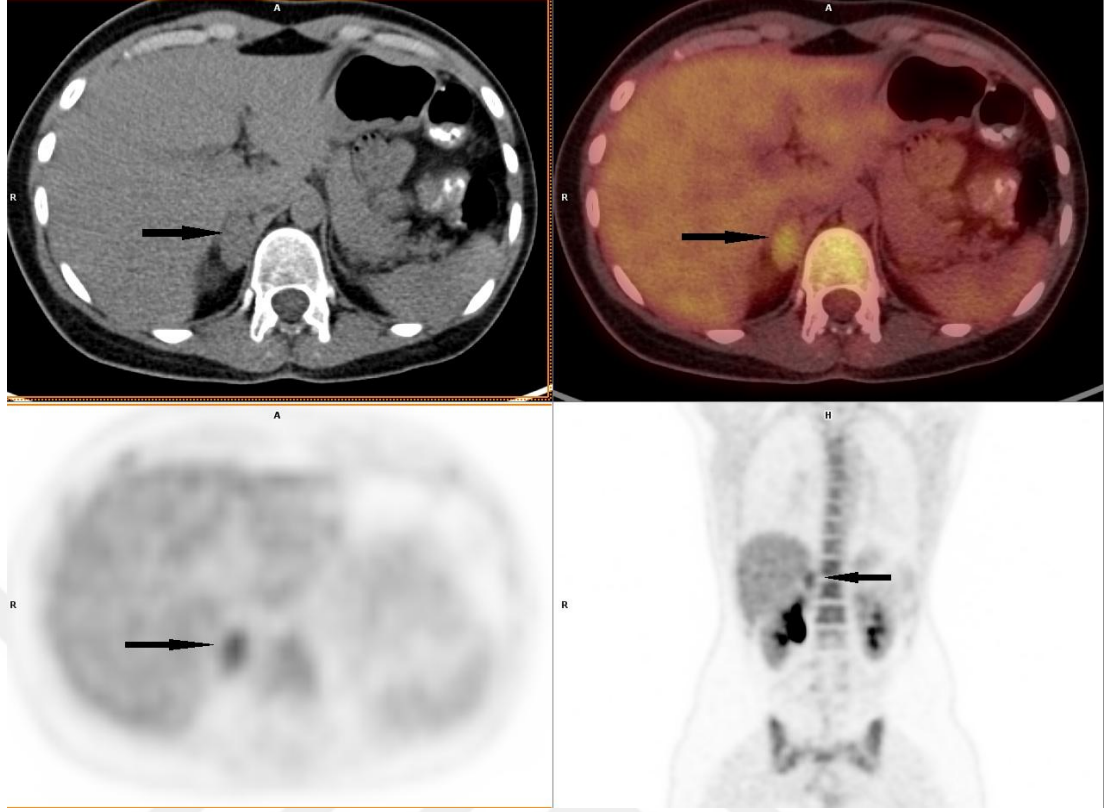
¹⁸F-FDG, malign hücrelerde hücre yüzeyinde artmış GLUT-1 ve GLUT-3 vasıtasıyla hücre içine alınır ve artmış heksokinaz aktivitesi ile fosforile edilerek ¹⁸F-FDG-PO₄' a dönüşür. Fakat bundan sonra metabolize edilemez, glukoz-6-fosfataz aktivitesi de baskılanır ve ¹⁸F-FDG-PO₄ hücre içinde birikerek PET ile görüntülenir. Bu mekanizma Şekil 2.10' da şematize edilmiştir.



Şekil 2. 10 ^{18}F -FDG uptake'inin değişik basamakları için kompartman modeli

^{18}F -FDG tutulumu plazma glikoz düzeyi ile ters orantılıdır. Kan şekeri yükseldikçe tümör dokusunun tuttuğu ^{18}F -FDG miktarı da azalmaktadır [52]. Malign hücreler tarafından ^{18}F -FDG'nin hücre içine alınmasının glikoz tarafından inhibe edilmemesi için en az 4 saat açlık ve 150-200 mg/dL altında kan glikoz düzeyi gereklidir; ideal açlık süresi 12 saattir. ^{18}F -FDG ile yapılan onkolojik çalışmalarda 10-20 mCi ^{18}F -FDG'nin intravenöz enjeksiyonundan yaklaşık 60 dakika sonra PET görüntüleme yapılır [47]. Organların da büyük bir çoğunluğu hücre içerisine girene kadar FDG'yi glikozdan ayırt edemez [47].

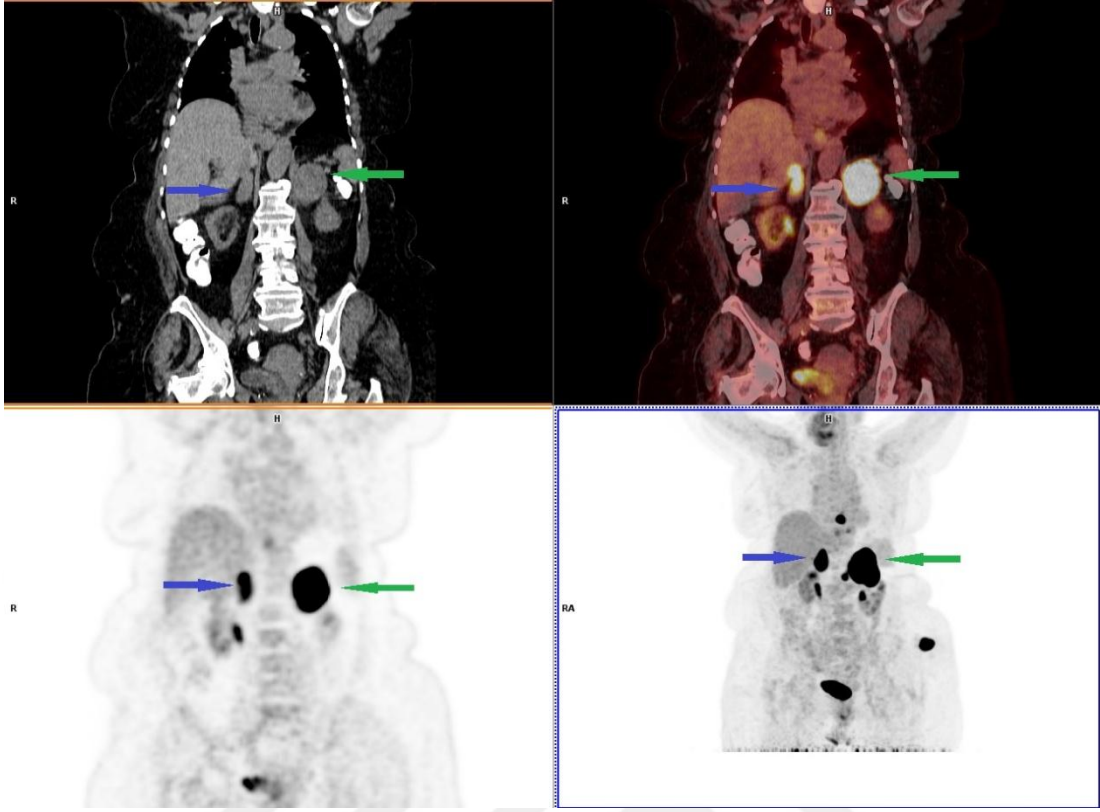
Adrenal lezyonların değerlendirilmesinde BT ve MR etkin bir şekilde kullanılmaktadır. Fakat bazen lezyonun ebadı, morfolojik özellikleri, BT ve MR görüntüleme neticeleri benign ve malign ayırımının yapılmasını mümkün kılmayabilir. Lezyon boyutunun artışı ile malignite riskinin artmasına rağmen, 3 cm altında malign lezyonlar görülebildiği gibi, 6 cm üzerinde benign lezyonlar da görülebilmektedir. Malignite ihtimali yüksek olan adrenal kitle lezyonlarında ^{18}F -FDG çalışması yararlı olmaktadır. ^{18}F -FDG ile yapılan çalışmalarda benign adrenal lezyonlarda aktivite tutulumu görülmezken, malign lezyonlarda ise yüksek miktarda ^{18}F -FDG tutulumu mevcuttur. PET/BT'de adenom görüntüsü Şekil 2.11 ve metastaz görüntüsü Şekil 2.12'de gösterilmiştir. PET/BT ile yapılan görüntülemelerde, eğer varsa, primer malignitenin ve diğer muhtemel metastazların da teşhisi mümkün olacaktır.



Şekil 2. 11 Adrenal adenom PET/BT görüntüleri, sağ altta MIP görüntüsü, (RTEÜ Tıp Fakültesi, REAH arşivi)

PET/BT değerlendirmesinde görsel değerlendirmeye ek olarak bir de kantitatif değerlendirme yapılmaktadır [49]. Bunun için yarı sayısal bir değer kullanılır. Birçok değişik şekilde adlandırılmasına karşın en çok kullanılan terim standardize edilmiş uptake değeridir (SUV). Bu değer, lezyonun ne oranda ^{18}F -FDG aktivitesine sahip olduğunu gösteren kantitatif bir değerdir [47]. SUV değerinin 1' in üzerinde olması artmış aktiviteyi, altında olması ise azalmış aktiviteyi gösterir [47].

Adrenal insidentaloma değerlendirmesinde BT ilk tercih görüntüleme yöntemidir. MR ise bu konuda BT kadar etkindir. PET/BT hem BT özelliklerini içermesi hem de fonksiyonel değerlendirme ile malignite açısından değerli bilgiler vermesi ile adrenal görüntüleme için kullanılmaktadır. BT ve MR ile tam olarak aydınlatılamayan lezyonlarda kullanılması tavsiye edilmektedir. Fakat pahalı olması ve her yerde bulunamaması kullanımını kısıtlamaktadır.



Şekil 2. 12 Malign mezenkimal tümöre ait bilateral adrenal metastaz, sağ altta MIP görüntüsü (RTEÜ Tıp Fakültesi, REAH arşivi)

2.6.2.4 Diğer görüntüleme yöntemleri

Adrenal insidental kitlelerde kullanılacak görüntüleme yöntemlerinden biri de ultrasonografidir. Fakat ultrasonografinin adrenal lezyon değerlendirmesinde tek başına kullanımı yoktur [1].

Adrenal görüntülemeye kullanılacak bir diğer yöntem de sintigrafidir. Adrenal görüntüleme için genellikle 2 değişik radyonükleid kullanılmaktadır; bunlar, ^{131}I -6-b-iyodometil-norkolesterol ve ^{75}Se -selonometil-19-norkolesteroldür [1]. Adrenal adenomu olan hastalarda, izotop adenom tarafından alınır fakat kontralateral adrenal korteks baskılı olduğundan bu taraftaki adrenal kortekste izotop alınmayacak ve görüntü oluşmayacaktır. Radyolojik görüntüleme ile aynı taraftaki aktivite tutulumları benign kortikal adenom veya nodüler hiperplazi lehine yorumlanmaktadır [3]. Lezyon tarafında

yetersiz izotop alınması veya hiç izotop alınmaması gibi uyumsuz durumlarda nonfonksiyonel adrenal adenom, malignite veya metastaz lehine yorumlanmalıdır [1].

Hülasa, adrenal sintigrafinin adrenokortikal makronodüler hiperplazi (AIMAH) şüphesinde kullanılması faydalı olabilir [3]. Fakat güncel yaklaşımda, adrenal insidental kitlelerin değerlendirilmesinde sintigrafinin rutinde yeri yoktur [1].

2.6.3. İnce iğne aspirasyon biyopsisi

Rutin kullanımda yeri yoktur [1]. Pnömotoraks, pankreatit, kanama, enfeksiyon ve ACC durumunda kanser hücre ekimi gibi komplikasyonlarının olması ve radyolojik yöntemler ile benzer duyarlık ve özgülüğe sahip olması sebebiyle ancak kısıtlı bir uygulama alanı bulmuştur [28, 29, 53]. Mutlaka özelleşmiş merkezlerde yapılmalıdır. Biyopsi öncesinde hipertansif kriz oluşturabilmesi sebebiyle feokromasitoma, ekarte edilmelidir [28, 29].

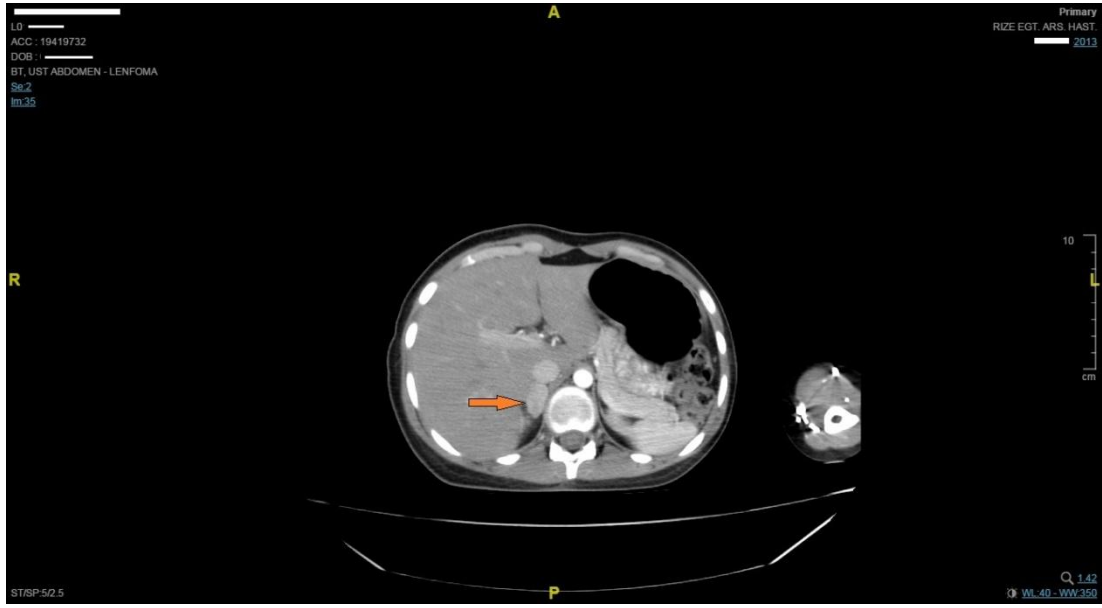
2.6.4. Adrenal insidental kitleler

Adrenal insidental kitleler, adrenokortikal adenom, adrenokortikal karsinom, miyolipom, lipom, hemanjiom, anjiomiyolipom, lenfoma, enfeksiyon, granülom, hematom, kist, psödokist, nöroblastom, gangliyonöroblastom, gangliyonörom gibi çok geniş bir yelpazede lezyonlar olabilir. Fonksiyonel olmayan adrenal kitle lezyonları genellikle hiçbir bulgu vermez ve rastlantısal olarak tespit edilirler ve bu durumda da adrenal insidentaloma olarak adlandırılırlar.

2.6.4.1. Adenom

Adenom, morfolojik olarak normal adrenal hücrelere benzeyen, nonkanseroz tümörlerdir [1, 54]. Adrenal adenom ile insidentaloma terimleri karıştırılmamalıdır. Adrenal insidentalomalar malign de olabilen her türlü patolojik kitle lezyonlarını tanımlamaktadır [1].

Adrenal adenomlar, adrenal bezin korteks tabakasından köken alan, özellikle glomeruloza ve fasikülata tabakalarının her birinin veya çoğunlukla da her ikisinin de ortak histopatolojik görüntüsünü veren lezyonlardır [55]. Genellikle küçüktürler ve nadiren 4 santimetreyi geçebilirler [1]. Morfolojik olarak yuvarlak ve kapsüllüdürler, genellikle de tektirler [54]. Adrenal insidentaloma vakalarının %15’ni bilateral kitleler oluşturur [38, 39]. Şekil 2.13’ te adrenal adenom BT görüntüsü verilmiştir.



Şekil 2. 13 Remisyonda lenfoma tanısı olan 23 yaşında kadın hastada hipertansiyon tetkiki esnasında tespit edilen aldosteron salgılayan adenom. (RTEÜ Tıp Fakültesi, REAH arşivi)

Benign adrenal adenomlar otopsi serilerinde 1/32 oranında bulunmaktadır. Birçok çalışmada %5 oranında tespit edildiği bildirilmektedir [1]. Adrenal insidental kitlelerin %85’i adrenal adenomdur. Bu adenomların da %73,5’i nonfonksiyonel adenomdur.

Adrenal adenomların oluşumu konusunda kesin veriler olmasa da genetik mutasyonların etyopatolojide rol oynadığı düşünülmektedir. Bazı kalıtsal hastalıklar ile birlikte görülse de, adrenal adenomların kalıtsal hastalıklar ile ilişkisi yoktur [1]. Adenomlar, yaş ile artmaktadır. Hipertiroidi, diabetes mellitus ve hipertansiyon hastalarında sıklığının daha yüksek olduğu bildirilse de [36, 49] yaş dışında başka bir predispozan faktör tespit edilememiştir. Aynı zamanda adrenal adenom gelişiminden bilinen bir korunma yöntemi de yoktur [1, 56, 57].

Benign adrenal lezyonların nasıl takip edileceğine dair kesin bir tavsiye yoktur. Takip süresince lezyonun büyüme riskine baktığımızda birinci yılda %6, ikinci yılda %14 ve beşinci yılda %29 olarak verilmiştir. Hormonal açıdan bakıldığında ise, ilk tanısında fonksiyonsuz olan bir lezyonun takibinde, birinci yılda %17, ikinci yılda %29 ve beşinci yılda %47 oranında aktif hale gelebilir [55]. Benign lezyonlar tanıdan sonra 3. veya 6. ayda radyolojik olarak değerlendirilmelidir. Değerlendirmelerde stabil seyreden lezyonların müteakip değerlendirmeleri 1-2 yılda bir kez yapılmalıdır [1, 13, 30]. Beş yıllık takipten sonra stabil seyreden lezyonlar için ne sıklıkta takip yapılacağına dair bir görüş birliği yoktur [1]. Hormonal takip ise 5 yıl boyunca her yıl yapılmalıdır [55]. Benign adenomların adrenokortikal karsinoma dönüşüm riski net olarak bilinmemekle beraber çok nadir olduğu bilinmektedir. Lezyonun 2 cm'den küçük ve attenüasyon değerinin 10'dan küçük, lipom, miyolipom ve kist olması durumunda lezyonun uzun dönem takibine gerek olmadığı konusunda görüş birliği vardır [1].

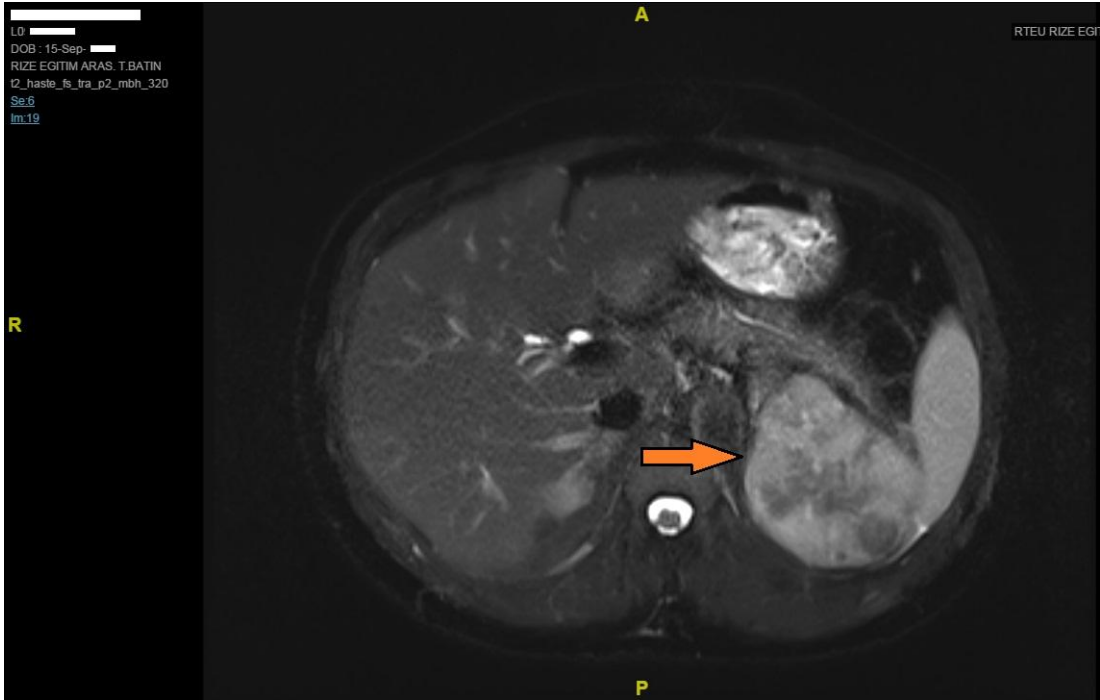
2.6.4.2. Adrenokortikal karsinom

Adrenokortikal karsinom ihtimali adrenal insidentaloma ile gelen tüm hastalar için değerlendirilmelidir [30]. Primer adrenokortikal karsinomlar çok nadir tümörlerdir [1, 11]. Adrenokortikal kanser BT ve MR görüntüleri Şekil 2.14 ve 2.15' te verilmiştir. Malignite potansiyeli yüksektir ve prognoz kötüdür [32]. Tüm kanser ölümlerinin %0,2' sini oluşturur [58]. Pediatrik çağda 5 yaş öncesi ve 30-50 yaş arasında ve kadınlarda daha sık görülür. Fonksiyonel olanlar kadınlarda, nonfonksiyone olanlar ise erkeklerde sık görülür [32, 54]. Genellikle sporadik olsa da herediter kanser sendromları ile birlikte görülebilir [1, 59].

Adrenokortikal kanser de fonksiyonel ve nonfonksiyonel olabilir. Fonksiyonel olanlar genellikle hızlı gelişen Cushing sendromu veya virilizasyon bulguları ile ortaya çıkar. Nonfonksiyonel olanlar ise genellikle kitlenin bası etkisi ile semptom verirler. En sık görülen semptomlar karın ağrısı, kilo kaybı, hematüri, varikozel ve dispnedir. Bazen müphem semptomlar ile gelen hasta, araştırılırken ACC tespit edilir.

Kitle boyutları, düzensiz şekil, lezyon sınırlarının düzensiz olması, heterojen parankim yapısı ve lezyon içine hemoraji malignite düşündürdüğü durumlardır. 6 cm

üzerindeki tümörlerde boyut %90 duyarlık ve %78 özgüllük ile maligniteyi predikte etmektedir. Adrenal insidentaloma tespit edilmiş 2005 vakanın dâhil edildiği bir çalışmada, adrenokortikal karsinom insidansı %4,7 oranında bulunmuştur [19]. Adrenokortikal karsinomlar teşhis edildiğinde %70-75 metastaz yapmıştır [49, 50] . Adrenokortikal kanser, %60 karaciğere, %40 akciğere ve bölgesel lenf nodlarına, %10-15 periton, plevra ve kemiğe metastaz yapar. Çok düşük oranda da karşı adrenal ve beyine metastaz yapabilir [53, 54, 60].

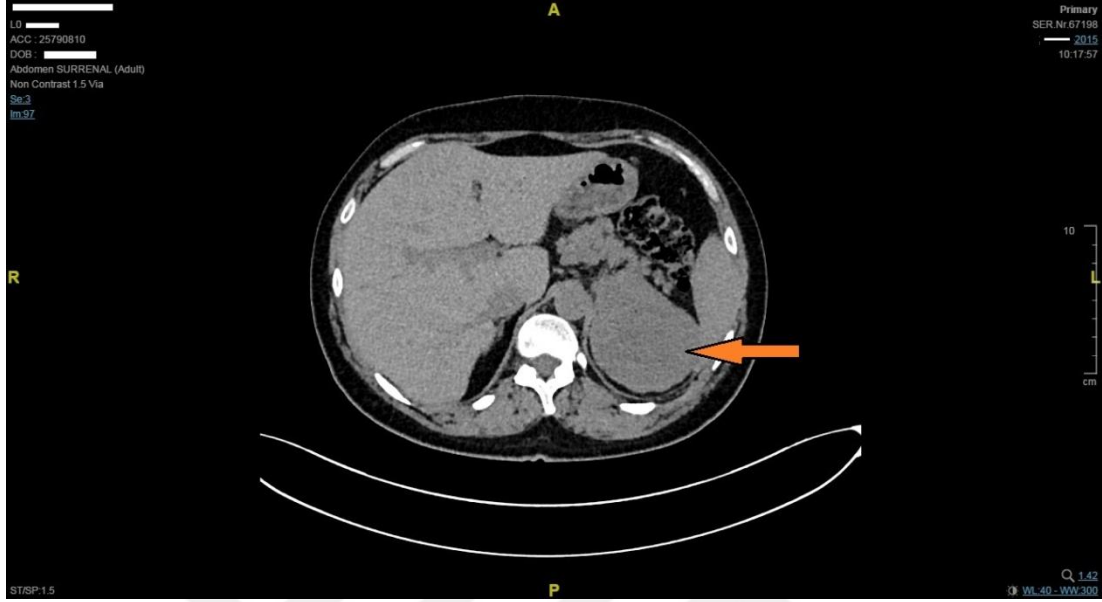


Şekil 2. 14 Adrenokortikal kanser MR görüntüsü (RTEÜ Tıp Fakültesi, REAH arşivi)

Adrenokortikal karsinomların %40'ı nonfonksiyonel ve %60 'ı fonksiyoneldir. Fonksiyonel adrenal karsinomlar, %30 kortizol, %20 androjen, %10 östrojen, %2 aldesteron ve %35 birden çok hormon salgılar.

Tanıda BT ve MR kullanılır (Şekil 2.14 ve Şekil 2.15). PET/BT özellikle metastazların teşhisine yardımcı ve yol göstericidir. ACC tedavisi esas olarak cerrahidir. Ek olarak, radyoterapi, özgün olamayan kemoterapi ve mitotan tedavide kullanılmaktadır. Kanser evresi prognozunu belirler. Uzun dönem yaşam beklentisini

belirleyen en önemli iki faktör, tümörün evresi ve küratif rezeksiyonun yapılabilmesidir [5]. Tam rezeksiyon yapılan hastalarda bile 5 yıllık sağkalım %32-48' dir [1, 20] [61].



Şekil 2. 15 Adrenokortikal kanser BT görüntüsü (RTEÜ Tıp Fakültesi, REAH arşivi)

2.6.4.3. Adrenal metastazlar

Adrenal insidental lezyon değerlendirilmesinde ayırıcı tanıya adrenal metastazlar da katılmalıdır. Bilinen primer tümörü olsun olmasın metastaz akla getirilmelidir. Adrenal metastazlar sıklıkla bilateral olsa bile [62] %30-40 vakada unilateraldir [1, 62]. Adrenal metastazlar, düzensiz şekilli ve heterojen parankim yapısındadır. Kontrastsız BT'de attenüasyon değeri 20 HU üzerindedir. Kontrastlı BT'de de washout %50'nin altındadır. T1 ağırlıklı MR görüntülemeye karaciğere göre izointens veya hafif hipointens ve T2 ağırlıklı sekanslarda hiperintens görüntü verir. PET/BT'de ise artmış SUV_{max} değeri ile belirgindir [62]. 19 metastazın alındığı bir çalışmada metastazların ortalama SUV_{max} değeri 7,56 (4,9 -10,2) ve $SUV_{max-adrenal}/SUV_{max-Karaciğer}$ değeri 2,68 (1,7 – 3,6) olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada metastazların attenüasyon değeri 34 HU olarak bulunmuştur [63].

Adrenal beze en çok akciğer kanseri metastaz yapar. Akciğer kanseri olan hastaların %20'sinde adrenal metastaz vardır [3]. Akciğer kanseri dışında, melanom,

kolon, meme, özafagus, serviks kanserleri de adrenal beze metastaz yapabilir. 65 sekonder adrenal lezyonun alındığı bir çalışmada 9 lenfoma ve 56 metastaz tespit edilmiş olup bu metastazların %56'sı akciğer kanseridir [64].

2.6.4.4. Diğer adrenal insidental kitleler

Kist, miyolipom, nöroblastom, ganglionöroma diğer adrenal lezyonlardır. Adrenal kistler, sebebi belli olmayan, seyrek görülen benign lezyonlardır [65]. Genellikle ağrı, bulantı, kusma, bel ağrısı, epigastrik ağrı gibi nonspesifik semptomların tetkiki esnasında teşhis edilirler [65-67]. Her iki adrenal bezde eşit oranda bulunur ve bilateral olabilirler [65]. Adrenal bezde bulunan kistler; endotelial kistler, psödokistler, parazitik kistler ve retansiyon kistleridir.

Miyelolipom, olgun yağ hücreleri ve hemopoetik dokudan oluşan benign bir tümördür [68]. Nadir görülürler [69]. Miyelolipom ultrasonografide ekojenitesi yüksek bir kitle olarak görülür [59]. En kesin radyolojik bulgu BT ve MR ile elde edilir [70, 71].

Nöroblastom, adrenal medullanın sempatik ganglionlarından köken alır. Histolojik tablosu yüksek derecede malign (simpatikogonioma), daha az malign (nöroblastom) veya benign (ganglionörom) lezyonlar şeklinde görülebilir [69].

Nöroblastom terimi, genellikle bu tümörlerin malign şeklini; ganglionörom terimi, ise benign şeklini belirtmede kullanılır [6].

3. MATERYAL METOT

3.1. Çalışma Protokolü

Çalışmamızda Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği'nde Mayıs 2014 ile Haziran 2016 tarihleri arasında herhangi bir sebeple çekilmiş olan PET/BT raporları retrospektif olarak incelendi ve adrenal bezde lezyonu olan hastalar seçildi.

Adrenal lezyonu olan hastalardan PET/BT çekim tarihinden en az 3 ay önce ve/veya sonra çekilmiş PET/BT ve/veya BT tetkiki olanlar seçildi, diğerleri dışlandı. Seçilen bu hastaların herhangi bir çekiminde 10 mm ve büyük lezyonu olanlar alınarak diğerleri dışlandı.

Adrenal lezyonlar malign ve benign olmak üzere iki kısma ayrılması planlandı. Seçilen bu lezyonlar içinde biyopsi yapılan veya opere edilmiş olup patolojik sonucu olanlar bu patoloji sonucunda belirtildiği şekilde malign veya benign olarak ayrıldılar. Patoloji sonucu yoksa klinik takibe göre malign veya benign olarak gruplandı.

Aralarında en az 3 ay olmak üzere çekilmiş olan ilk ve son PET/BT ve/veya BT görüntülerinde lezyon boyutunda değişiklik yok ise benign olarak kabul edildi.

Çekilmiş olan PET/BT ve/veya BT görüntülerinde lezyon boyutunda minimal değişiklikler olup malign-benign kesin ayrımı yapılamayan kitleler çalışmaya alınmadı. Benign ve malign tanısı henüz konulmamış ve hala takip süresi içinde olan lezyonlar çalışmaya alınmadı.

Multiple olan ve aynı özelliğe sahip lezyonların en büyük boyutlu olanı çalışmaya dâhil edildi.

Metastaz tespit edilen vakalarda insidental adenomlar çalışmaya alınmadı.

Çekilmiş olan PET/BT ve/veya BT görüntülerinde lezyon boyutunda değişiklikler olan kitleler şu şekilde değerlendirildi:

1. Primer malignitesi olan hastalarda tespit edilen adrenal lezyonun kemoterapi ile primer malignitedeki gerilemeye paralel olarak boyutunun azalması veya kaybolması durumunda malign (metastaz) olarak kabul edildi.
2. Primer malignitesi olup, maligniteye yönelik tedavi yapılmayan hastalarda, tespit edilen adrenal lezyonun primer malignitedeki progresyona paralel olarak büyümesi durumunda malign (metastaz) olarak kabul edildi.
3. Primer malignitesi olup, bu malignitedeki progresyon esnasında yeni gelişen lezyonlar malign (metastaz) olarak kabul edildi.
4. Primer malignitesi olup, kemoterapi ile primer malignite ile birlikte hareket etmeyen lezyonlar çalışmaya alınmadı.

3.2. Metot

Malign ve benign gruba ayrılmış olan hastaların Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde çekilmiş olan, PET/BT, BT ve MR verileri kullanıldı. BT'de HU değeri, MR'da ADC değeri ve PET/BT'de $SUV_{max-adrenal}$, $SUV_{mean-adrenal}$, $SUV_{max-karaciğer}$ değerleri ile lezyon boyutu ölçüm değerleri parametre olarak kullanıldı. Bu parametrelerin hepsi hastanemiz Radyoloji Kliniği ve Nükleer Tıp Kliniği bilgisayar sisteminin yazılımları ile hesaplandı. HU değeri, BT raporlarında mevcuttu ve bu değerler kullanıldı. $SUV_{max-adrenal}$ değeri ve $SUV_{max-karaciğer}$ değerleri raporlarda olsa bile Nükleer Tıp Kliniği'nden Uz. Dr. Osman Kupik, Uz. Dr. Serkan Güngör, Uz. Dr. Sertaç Asa tarafından tekrar kontrol edildi. $SUV_{mean-adrenal}$ değeri rutin ölçümde olmayan bir değer olduğu için bütün PET/BT görüntüleri tekrar bilgisayara yüklenerek ölçüm yapıldı. Sistemde bulunamayan PET/BT görüntüleri için $SUV_{mean-adrenal}$ değeri hesaplanamadı. Raporlarda da rutin olarak yazılmadığı için çalışmamızda bu hastalara ait olan $SUV_{mean-adrenal}$ değerleri kullanılmadı. ADC değerleri rutin MR ölçümünde olmadığı için bütün MR çekimleri Radyoloji Kliniği'nden Yard. Doç. Dr. Nurgül Orhan Metin tarafından, görüntüler bilgisayara tekrar yüklenerek çalışıldı. $SUV_{max-adrenal}/SUV_{max-karaciğer}$ oranı değerlerin aritmetik olarak bölünmesi ile bulundu.

Hastaların klinik verileri, almış olduğu tedaviler malign lezyonların değerlendirilmesinde kullanıldı.

$SUV_{\max\text{-adrenal}}$, $SUV_{\text{mean-adrenal}}$, $SUV_{\max\text{-adrenal}}/SUV_{\max\text{-karaciğer}}$ oranı, HU değeri, ADC değeri ve lezyon boyutunun malign-benign ayrımında kullanılabilecek cutoff değerinin hesaplanması için ROC analizi kullanıldı.

Her bir parametre için tespit edilen cutoff değerinin maligniteyi tespit etmekte spesifite, sensitivite, pozitif ve negatif prediktif değerleri hesaplandı. Bu hesaplama işlemi https://www.medcalc.org/calc/diagnostic_test.php internet sayfasından faydalanılarak yapıldı. Bu sayede PET/BT, BT ve MR'ın adrenal kitlelerin malign-benign ayrımındaki etkinliği ve PET/BT nin bu ayrımında kullanılabilirliğinin değerlendirilmesi yapıldı.

3.3.Etik Kurul

Bu klinik çalışma Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı tarafından 25.03.2016 tarih ve 2016/1 sayılı karar ile onaylanmıştır.

3.4. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme SPSS 22.0 kullanılarak yapıldı.

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Eğitim ve Araştırma Hastanesi, radyolojik verileri kullanıldı. HU, ADC, $SUV_{\max\text{-adrenal}}$, $SUV_{\text{mean-adrenal}}$, $SUV_{\max\text{-Karaciğer}}$ değerleri ve lezyon boyut ölçüm değerleri doğrudan excel dosyasına aktarılırken $SUV_{\max\text{-adrenal}}/SUV_{\max\text{-Karaciğer}}$ oranı aritmetik olarak değerlerin bölünmesi ile bulundu.

$SUV_{\max\text{-adrenal}}$, $SUV_{\text{mean-adrenal}}$, $SUV_{\max\text{-adrenal}}/SUV_{\max\text{-Karaciğer}}$ oranı, HU değeri, ADC değeri ve lezyon boyutu değeri için malign-benign ayrımında kullanılacak cutoff değerinin tespit edilmesi için olabilirlik oranı hesap edildi ve

ROC analizi kullanıldı. (Likelihood ratio (Olabilirlik oranı = sensitivite/(1-spesifite) <2 ise önerge kabul edilmez ve 2 'den büyük değerler anlamlı olarak kabul görür). Biz çalışmamızda yaptığımız bütün değerlendirmelerde cutoff değeri olarak ROC eğrisinde 1 noktasına en yakın değeri aldık.

Verilerin normal dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Sayısal değişkenlerden normal dağılım gösterenler ortalama \pm standart sapma olarak, normal dağılım göstermeyenler ortanca (minimum-maksimum) olarak gösterildi. Normal dağılım gösteren ikili grup karşılaştırmasında t-testi, normal dağılım göstermeyen ikili grup karşılaştırmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı.

Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ise ki-kare testi kullanıldı.

İstatistiksel analizlerde $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

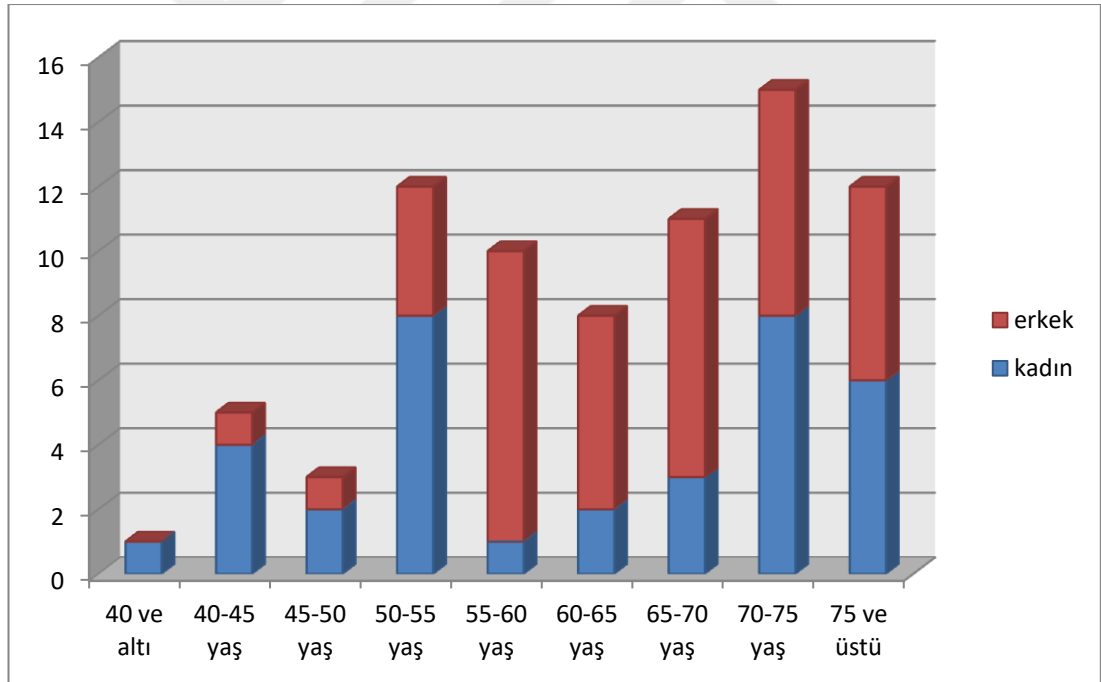
4. BULGULAR VE SONUÇLAR

4.1.Hastaların Temel Demografik ve Klinik Özellikleri

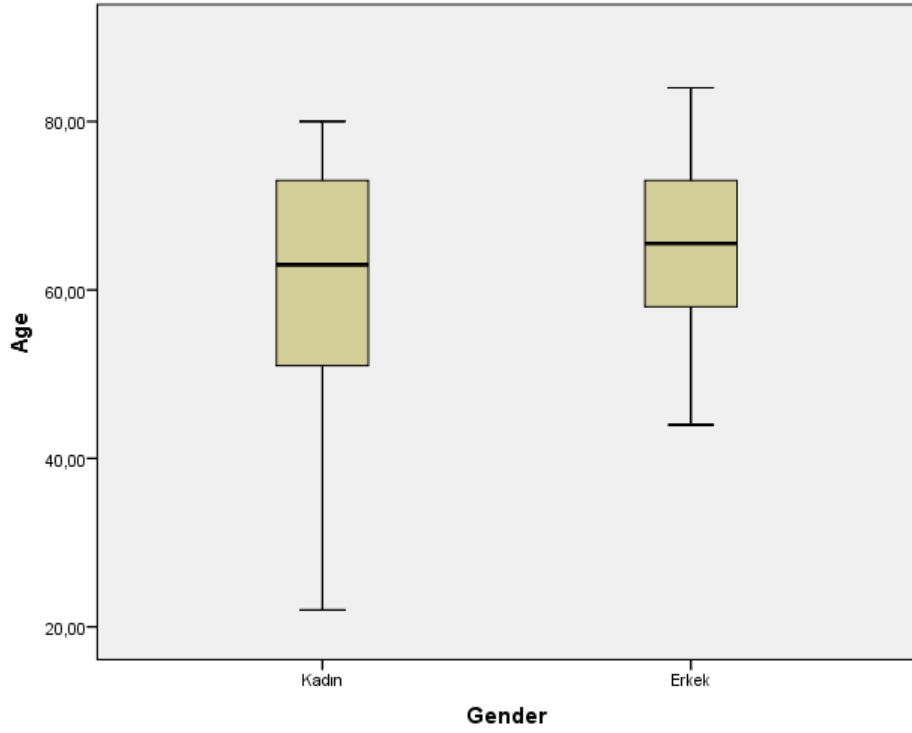
PET/BT'lerin 246'sında adrenal bezde lezyon tespit edildi. Bunların içinden doku tanısı olan ve çalışmamızdaki dâhil etme kriterlerine uygun olan 77 hasta alındı.

Hastaların 35 tanesi kadın (%45,5) ve 42 tanesi erkekti (%54,5) (p=0,002). Şekil 4.1

Ortalama yaş kadınlarda 61 ($61 \pm 14,04$) ve erkeklerde 65 ($65 \pm 9,4$) olarak bulundu. Kadınlarda en büyük yaş 80 ve en küçük yaş 22 idi. Erkeklerde en büyük yaş 84 ve en küçük yaş 44 idi (Şekil 4.2)



Şekil 4. 1 Çalışmaya alınan olguların cinsiyetlerine göre yaş grafiği



Şekil 4. 2 Cinsiyete göre yaş dağılım grafiği

Çalışmaya dâhil edilen 77 hastanın 55'i adenom (%71,4), 19'u metastaz (%26), 1'i feokromositoma (%1,3), 1'i miyolipom ve 1'i de adreonokortikal kanserdi (%1,3) (Tablo 4.1).

Tablo 4. 1 Çalışmamızdaki adrenal lezyonların tanıları

Primer Lezyon	Sıklık	%
Adenom	55	71,4
Feokromositoma	1	1,3
Miyolipom	1	1,3
Adrenokortikal Karsinom	1	1,3
Metastaz	19	24,7
TOPLAM	77	100

Adenom tespit edilen 55 hastanın 22 tanesinde primer malignite vardı. Bunlar primer malignite tetkiki esnasında insidental tespit edilmiş kitlelerdi.

Tespit edilen 19 metastazın büyük çoğunluğu akciğer kanseri metastazı idi. (%52,6). Bunu kolon kanseri (%15,8), lenfoma (%10,5), RCC (%10,5), Sarkom (%5,3) ve mezotelyoma (%5,3) takip etmekteydi (Tablo 4.2).

Tablo 4. 2 Adrenal beze metastaz yapan primer malignitelerin sıklık ve oranları.

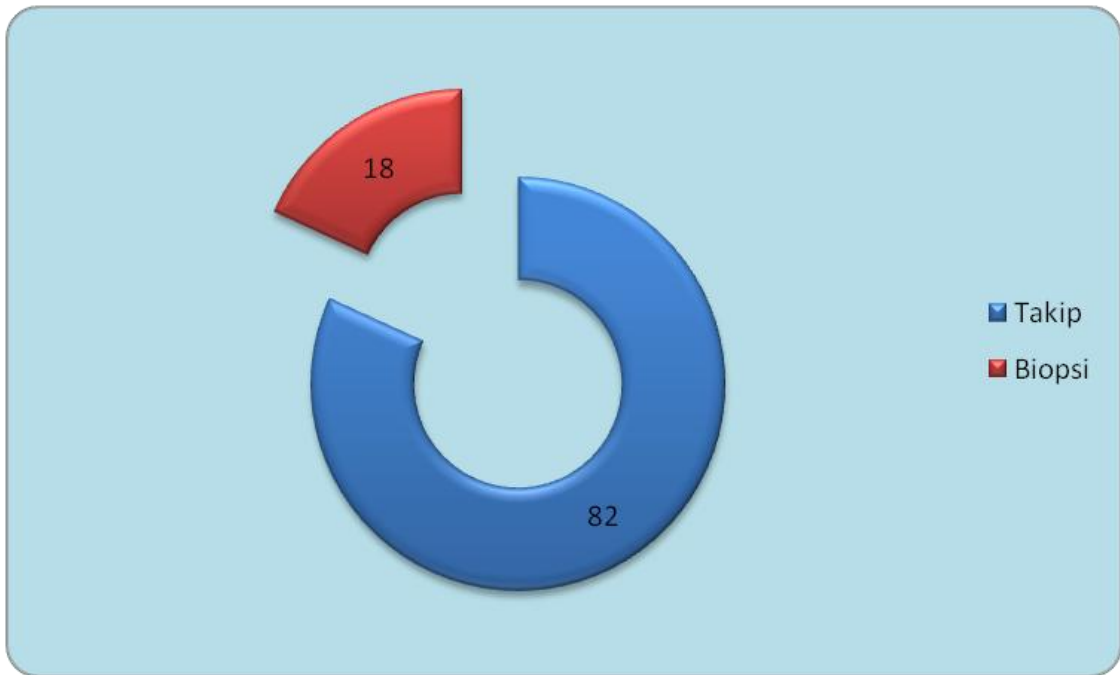
Metastazlar	Sıklık	%
Akciğer	10	52,63
Kolon	3	15,79
Lenfoma	2	10,53
RCC	2	10,53
Sarkom	1	5,26
Mezotelyoma	1	5,26
TOPLAM	19	100,00

77 Hastadan elde edilen kitle boyutu ortalama 26 mm idi. ($26 \pm 18,14$). Benign kitlelerin ortalama boyutu 21,58 mm ($21 \pm 13,47$) iken malign kitlelerin ortalama boyutu 38,15 ($38,15 \pm 24,42$) mm idi. Boyut açısından karşılaştırıldığında iki grubun arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($P=0,008$ ve $p<0,05$).

Hastaların malign-benign ayrımı kararı verilirken 14 (%18,2) vakada biyopsi ve 63 vakada (%81,8) takip ile karar verilmiştir (Tablo 4.3 ve Şekil 4.3).

Tablo 4.3 Tanı yöntemleri

Tanı yöntemi	Sıklık	%	Kümülatif %
Takip	63	81,82	81,82
Biopsi	14	18,18	18,18
Toplam	77	100,00	100,00



Şekil 4.3 Tanı yöntemleri grafiği

Biyopsi sonuçları:

- 1- Adrenokortikal karsinom (sol, 110x86x52 mm, 344 gr)
- 2- Feokromositoma (sol, 50x30x12 mm)
- 3- RCC metastazı (sol, 35x30 mm)
- 4- Multiple benign kortikal nodüler proliferasyon (sol, 65x35x17, 18 gr)
- 5- Mikst berrak ve kompakt hücreli adenom (sol, 100x80x75 mm, 246 gr)
- 6- Mikst berrak ve kompakt hücreli adenom (sağ, en büyüğü 35x25x10 mm, 8 gr olan 5 lezyon)

- 7- Kortikal adenom (sol, 80x45x30 mm, 8gr)
8- Kompakt hücreli adenom (sağ, 55x25x20 mm, 12 gr)
9- Mikst berrak ve kompakt hücreli adenom (sol, 40x17x17 mm, 12 gr)
10- Kortikal nodüler hastalık (sağ, 110x90x30 mm, 80 gr)
11- Mikst berrak ve kompakt hücreli adenom (sol, enbüyüğü 42x21x7 mm, 18 gr olan 4 lezyon)
12- Mikst berrak ve kompakt hücreli adenom (sol, 50x32x20 mm, 14 gr)
13- Kortikal nodüler hastalık (sağ, 50x42x20 mm, 18 gr)
14- Mikst berrak ve kompakt hücreli adenom (sağ, 60x40x33 mm, 38 gr)

Biyopsi yapılmış 14 lezyonun 12'si benign ve 1'i malign ve 1'i de feokromositomadır. Biyopsi sonuçları Tablo 4.4'te sınıflanmıştır.

Tablo 4. 4 Histolojik tanımlar sınıflaması

Histolojik Sonuçlar	Sıklık	%
ACC	1	7,14
Feokromositoma	1	7,14
Metastaz	1	7,14
Mixt berrak ve kompakt hücreli adenom	6	42,86
Kompakt hücreli adenom	1	7,14
Kortikal Adenom	1	7,14
Kortikonodüler Hastalık	3	21,43
Toplam	14	100

Hastaların 63'ü takip ve 14'ü biyopsi sonucu ile değerlendirilmiştir. Ortalama takip süresi, beraberinde primer malign lezyon olsun olmasın, benign olarak kabul edilen lezyonlar için 468 gündür. Yine aynı benign lezyonlar için en kısa takip süresi 103 gündür.

Mevcut lezyonların malign olduğu şu değerlendirmeler sonucunda kabul edildi. Değerlendirmelerin oran grafiği şekil 4.4' te verilmiştir.

1- Tedavi ile lezyonda gerileme olanlar,

19 vakanın 6'sı verilen kemoterapi ile regrese olmuştur. Bu 6 lezyonun kemoterapi öncesi ortalama boyutu 38,5 mm idi. Bu regresyon ortalama 94,3 (max: 298 - min: 76) günlük takip neticesinde değerlendirildi. Takip süresinin kısa olması lezyonun kemoterapiye verdiği hızlı cevabın göstergesi olarak kabul edildi. Tedavi ile regresyon gelişen 6 hastanın 3'ü akciğer kanseri, 1'i lenfoma, 1'i sarkom ve 1'i RCC olduğu görüldü.

2- Tedavi verilmeyen hastalarda primer lezyona paralel olarak adrenal lezyon boyutunda da artış olmasıyla,

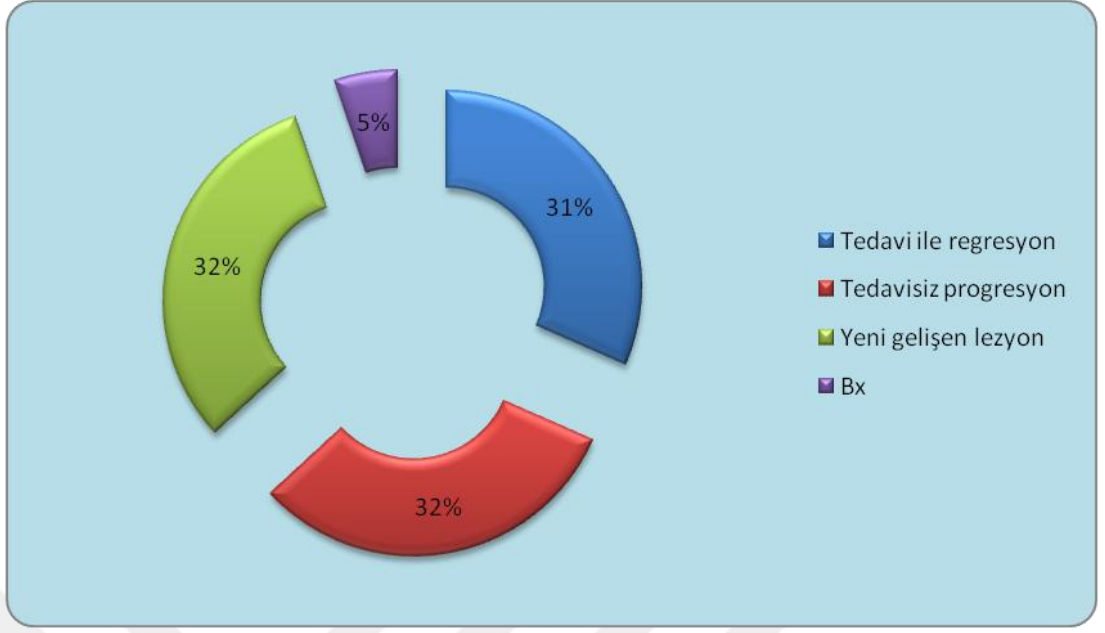
Kötü performansları nedeniyle KT ve RT alamayacak olan ve bu sebeple de palyatif bakıma bırakılan hastaların tedavisiz dönem sonrasındaki primer lezyonun progresyonu ile paralel olarak adrenal kitlede de hızlı bir progresyon gözlenmiş ve bu lezyonlar da malign metastaz olarak kabul edilmiştir. Bu gruba giren 6 hasta mevcuttu. Bu hastaların primer maligniteleri, 4 akciğer ve 2 kolon kanseridir. Bu hastaların ortalama takip süresi 133 gündür (max: 174 ve min: 109 gün). Lezyon boyutları ortalaması ise 30,5 mm dir. Başlangıç ile takip sonrası arasında ortalama 19,33 mm fark oluşmuştur. Bu grupta takip edilen hastaların hepsi ölmüştür.

3- Daha önce olmayan ve takipte ortaya çıkan adrenal lezyon varlığıyla,

Bu gruptaki hastaların tedavi altında iken veya tedavisiz durumda bir önceki görüntüleme de olmayan ve yeni ortaya çıkan adrenal lezyonlar metastaz olarak kabul edildi. Bu grupta 6 hasta vardı. Ortalama 158,8 günlük (max: 451 ve min: 67 gün) takip sonunda, ortalama 25,7 mm ebadında (max:41 ve minimum 9 mm) lezyon gelişti.

4- Biyopsi yapılarak,

1 hastaya biyopsi ile tanı konmuştur. Bu hastada RCC mevcuttu.



Şekil 4. 4 Malign lezyonlarda tanı koyma yöntemleri

Tespit edilen lezyonların çoğunluğu sol taraftaydı. (39 kitle ve %50,65). Sol taraftaki lezyonların 3 tanesi multiple lezyonlar olarak tespit edildi. Sağ tarafta tespit edilen lezyon 18 taneydi (%23,38) ve bu lezyonların 3 tanesi multiple lezyon olarak tespit edildi. 20 lezyon bilateral idi. (%25,9). Bilateral olan 20 lezyonlardan 7'si malign iken 13'ü benign idi (Tablo 4.5 ve Şekil 4.5).

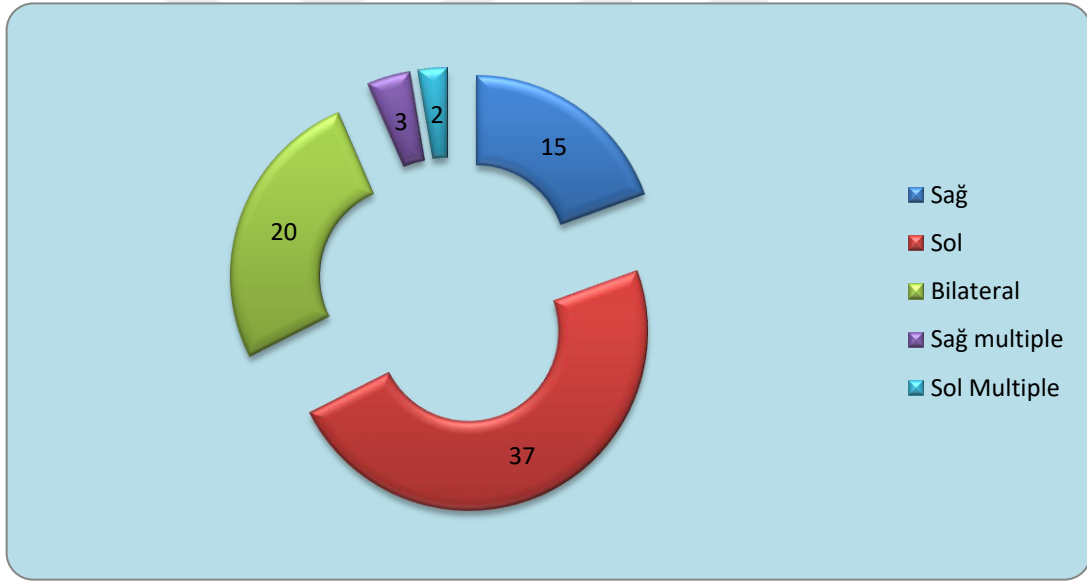
Malign lezyonların 7 tanesi bilateral idi. Bilateral olan lezyonların 3' ü akciğer, 2'si kolon, 1'i sarkom ve 1'i de mezotelyoma idi.

10 akciğer kanseri metastazının 3 tanesinde (%30) bilateral metastaz vardı.

Miyolipom tespit ettiğimiz vakada diğer adrenal bezdeki mevcut adenom çalışmaya alınmadı.

Tablo 4. 5 Lezyon tarafları ve sıklıkları

	Sıklık	%	Kümülatif %
Sağ	15	19,50	19,50
Sol	37	48,10	67,50
Bilateral	20	26,00	93,50
Sağ çoklu	3	3,90	97,40
Sol çoklu	2	2,60	100,00
Toplam	77	100,00	



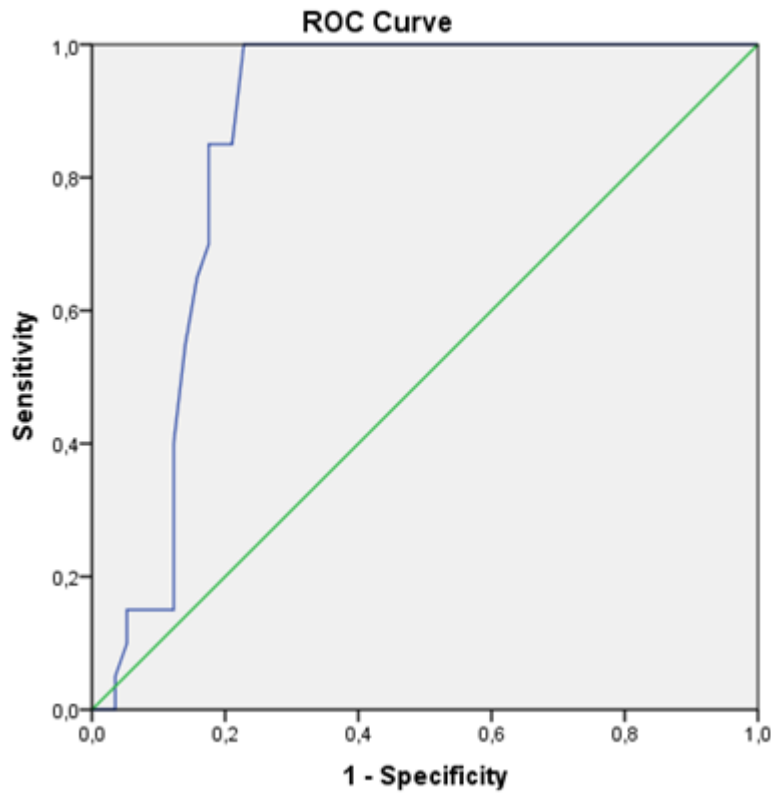
Şekil 4. 5 Lezyon tarafları grafiği

4.2.Bilgisayarlı Tomografi ve HU Değeri Verileri

Bizim çalışmamızdaki 77 hastanın malign-benign ayrımında hiçbir özelliği spesifiye etmeden sadece benign ve malign olarak ayırım yaptığımızda, 57 benign lezyonun ortalama değeri 4,37 HU ($4,37 \pm 18,44$), orta değer 2 HU, minimum değer -53 HU ve maksimum değer 50 HU olarak bulunmuştur. 20 malign lezyonda ise ortalama

değer 26,4 HU ($26,4 \pm 6,73$), orta değer 26 HU, minimum değer 17 HU ve maksimum değer 42 HU olarak bulunmuştur. Malign benign lezyon gruplarının HU değeri açısından karşılaştırmalarını yapmak üzere independent t test kullanıldı. Independent t testine göre ortalamalar arasında fark mevcuttu. ($p=0,000$ ve $p<0,05$)

HU için yapılan ROC analizinde eğri altında kalan alan 0,861 olarak bulundu. 0,5 üzeri anlamlı olması gereken değer olduğundan bizim bulduğumuz değer anlamlıydı (Şekil 4.6)



Şekil 4. 6 HU değeri ROC eğrisi

Çalışmadaki olabilirlik oranı değeri 4,38 (2,72 – 7,07) idi. Bu değerlendirmeler ile çizilen ROC eğrisi ile cutoff değeri olarak 16 HU değeri belirlendi (Tablo 4.8). Çalışmamız sonuçlarına göre 16 HU üzerindeki değer malign ve altındaki değer benign olarak kabul edilmelidir. (sensitivite %100 (%83,16 - %100,00) ve spesifite %77,19 (%64,16 - %87,26))

Cutoff değeri olarak bulunan 16 HU değeri alındığında gerçek pozitif olgu 20, yanlış pozitif olgu 13, yanlış negatif olgu 0 ve gerçek negatif olgu 44 olarak gerçekleşti. Pozitif prediktif değer %60,61 (%42,14 - %77,09) ve negatif prediktif değer %100,00 (%91,60 - %100,00) olarak tespit edilmiştir.

Birçok çalışmada HU cutoff değeri 10 olarak zikredilmektedir. Cutoff değeri 10 HU olarak alındığında sensitivite %100 olmasına rağmen spesifite %70'e düşmektedir [62, 64] (Tablo 4.6).

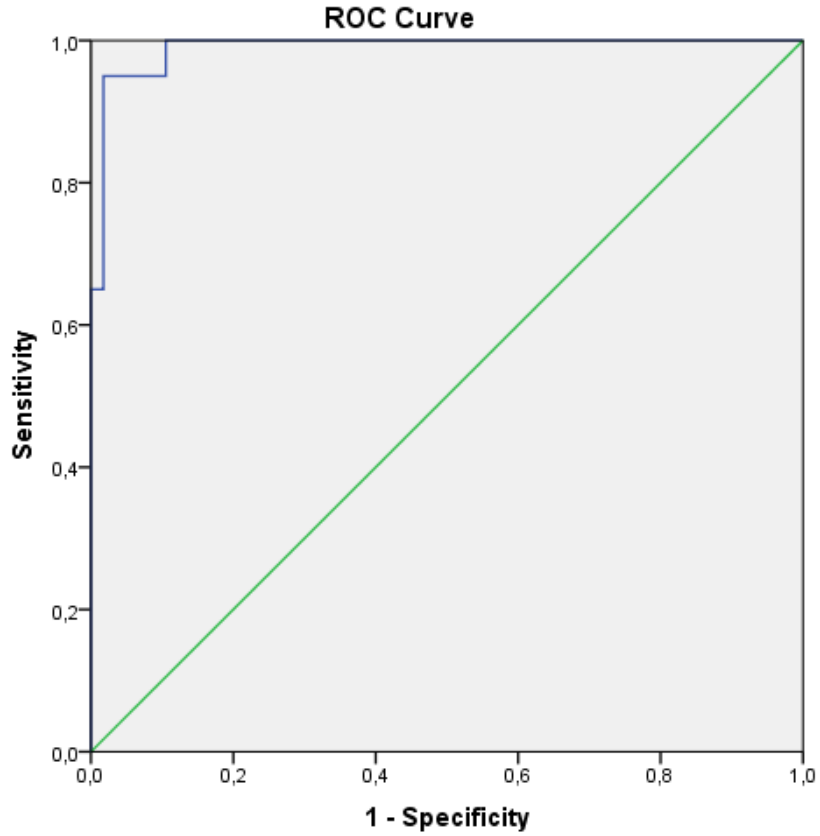
Tablo 4. 6 Genel kabul gören ve çalışmamız sonucunda bulunan HU cutoff değerleriyle olguların karşılaştırılması. (PPD: pozitif prediktif değer, NPD: negatif prediktif değer)

Sütun1	Cutoff	Sensitivite (%)	Spesifite (%)	PPD (%)	NPD (%)
HU (genel kabul)	10	100	71,93	55,56	100
HU (bulunan)	16	100	77,19	60,61	100

4.3.PET/BT ve $SUV_{max-adrenal}$ Verileri

Çalışmaya alınan 77 hastada 57 benign lezyonun ortalama $SUV_{max-adrenal}$ değeri 2,38 ($2,38 \pm 2,3$), orta değer 1,06, minimum değer 1 ve maksimum değer 7,7 olarak bulunmuştur. 20 malign lezyonda ise ortalama $SUV_{max-adrenal}$ değeri 12,07 ($12,07 \pm 9,99$), orta değer 9,1, minimum değer 3,4 ve maksimum değer 48 olarak bulunmuştur. Benign ve malign gruplar $SUV_{max-adrenal}$ için independent t test ile değerlendirildiğinde her iki grup arasında anlamlı fark vardı ($p=0,000$ ve $P<0,05$)

Eğri altında kalan alan 0,989 olarak bulundu, anlamlılığı çok yüksekti (Şekil 4.7)



Şekil 4. 7 PET/BT, $SUV_{max-adrenal}$ ROC eğrisi

Likelihood ratio 54,15 (7,74 – 378,83) bulundu. Bu değer aynı zamanda 1 noktasına en yakın nokta idi. Bu değere karşılık gelen $SUV_{max-adrenal}$ cutoff değeri 4,75 olarak tespit edildi (Tablo 4.8). Çalışmamız sonuçlarına göre $SUV_{max-adrenal}$ değeri olarak 4,75 üzerindeki değer malign ve altındaki değer benign olarak kabul edilmelidir (sensitivite %95 (%75.13 - %99.87) ve spesifite %98 (%90.61 - %99.96))

$SUV_{max-adrenal}$ cutoff değeri olarak 4,75 alındığında gerçek pozitif olgu 19, yanlış pozitif olgu 1, yanlış negatif olgu 1 ve gerçek negatif olgu 56 olarak gerçekleşti. Pozitif prediktif değer %95,00 (%75,13 - %99,87) ve negatif prediktif değer %98,25 (%90,61 - %99,96) olarak tespit edilmiştir.

Bizim çalışmamızda bulduğumuz 4,75 $SUV_{max-adrenal}$ değeri ile malign-benign ayrımını %95 (%75.13 - %99.87) sensitivite ve %98 (%90.61 - %99.96) spesifite ile tespit ettik. Bazı geniş kapsamlı çalışmalarda önerilen $SUV_{max-adrenal}$ değeri olarak 3,1

alındığında ise %100 sensitivite ile ve %87.72 (%76.32 – %94.92) spesifite ile malign-benign ayrımı yapılması mümkündür. Yine 3,1 değeri bizim çalışmamızda cutoff değeri olarak kullanıldığında yanlış pozitif değerleri dikkate değer ölçüde artırmış ve pozitif prediktif değeri %95.00 ten %74.07 ye gerilemiştir (Tablo 4.7).

Tablo 4. 7 Genel kabul gören ve çalışmamız sonucunda bulunan SUV_{max} cutoff değerleriyle olguların karşılaştırılması. (PPD: pozitif prediktif değer, NPD: negatif prediktif değer)

Sütun1	Cutoff	Sensitivite (%)	Spesifite (%)	PPD (%)	NPD (%)
SUV_{max} (genel kabul)	3,1	100	89,47	76,92	100
SUV_{max} (bulunan)	4,75	95	98,25	95	98,25

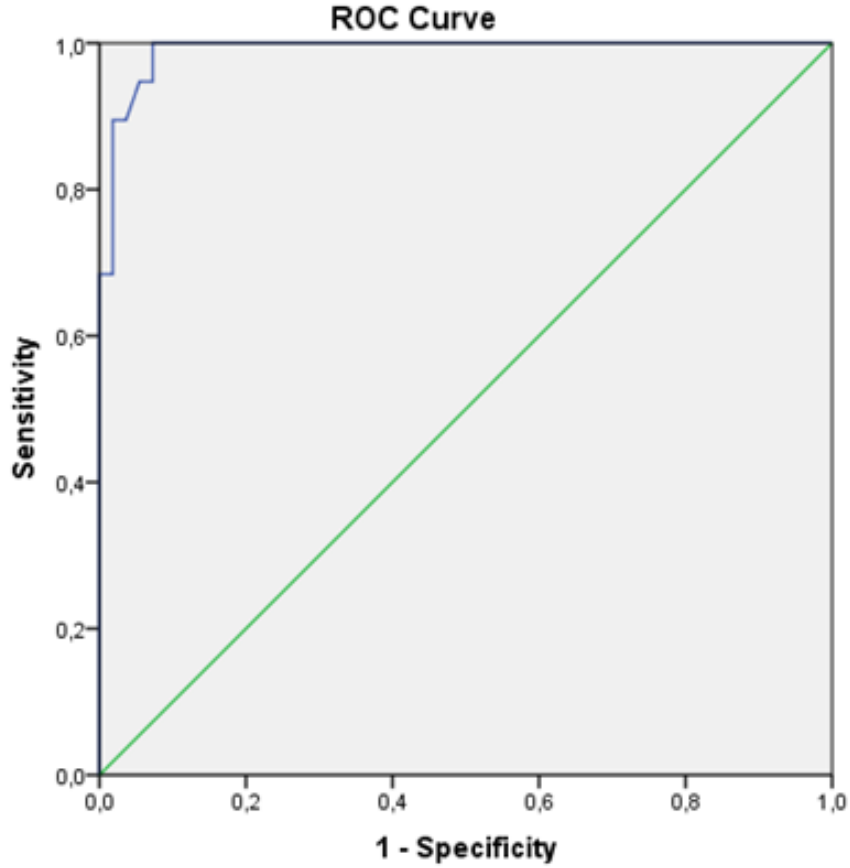
4.4.PET/BT ve $SUV_{mean-adrenal}$ Verileri

Çalışmaya alınan 77 hastadaki 1 malign (ACC) ve 2 benign lezyonda $SUV_{mean-adrenal}$ değeri orijinal görüntüdeki problemler sebebiyle hesaplanamadı; 55 benign lezyonun ortalama $SUV_{mean-adrenal}$ değeri 1,66 ($1,66 \pm 0,59$), orta değer 1,6, minimum değer 0,7 ve maksimum değer 4,1 olarak bulunmuştur. 19 malign lezyonda ise ortalama değer 6,3 ($6,3 \pm 5,39$), orta değer 5,1, minimum değer 2,3 ve maksimum değer 25,3 olarak bulunmuştur. Benign ve malign gruplar $SUV_{mean-adrenal}$ değeri için independent t test ile değerlendirildiğinde her iki grup arasında anlamlı fark vardı ($p=0$ ve $P<0,05$)

ROC eğrisinde eğri altında kalan alan 0,990 olarak bulundu. Yüksek anlamlılık içermekteydi (Şekil 4.8).

$SUV_{mean-adrenal}$ cutoff değeri için pozitif olabilirlik oranı (positive likelihood ratio) 13,75 (5,35 – 35,33) olarak bulundu. Yapılan değerlendirmeler ve ROC analizi ile $SUV_{mean-adrenal}$ cutoff değeri 2,25 olarak bulundu (Tablo 4.8). Çalışmamız neticesinde

2,25 üzerindeki değer malign ve altındaki değer benign olarak kabul edilmelidir (Sensitivite %100 (%82,35 - %100) ve spesifite %92,73 (%82,41 - %97,98))



Şekil 4. 8 PET/BT ve $SUV_{\text{mean-adrenal}}$ ROC eğrisi

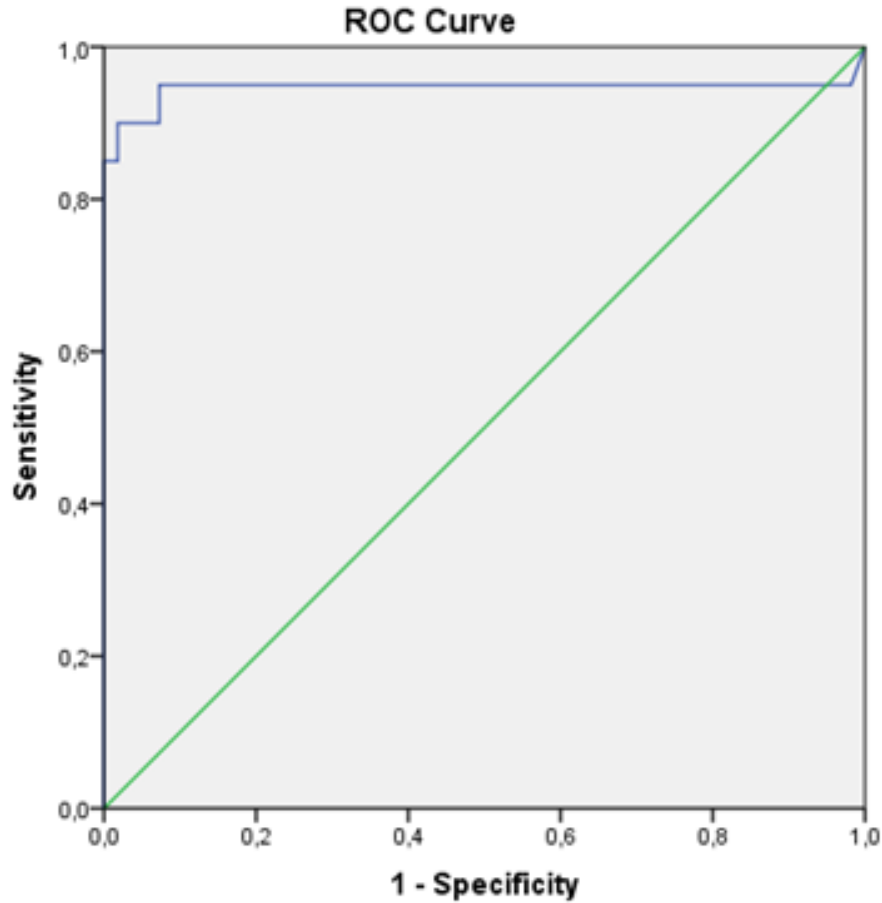
$SUV_{\text{mean-adrenal}}$ cutoff değeri olarak 2,25 alındığında geręek pozitif olgu 19, yanlış pozitif olgu 4, yanlış negatif olgu 0 ve geręek negatif olgu 51 olarak geręekleştii. Pozitif prediktif değer %82,61 (%64,90 - %92,43) ve negatif prediktif değer %100,00 olarak tespit edilmiştir.

4.5.PET/BT ve $SUV_{\text{max-adrenal}}/SUV_{\text{max-karaciğer}}$ Verileri

Çalışmaya alınan 77 hastadan, biri malign diğeri de benign olmak üzere 2 lezyonun $SUV_{\text{max-karaciğer}}$ değerine ulaşamadı. 56 benign lezyonun ortalama $SUV_{\text{max-adrenal}}/SUV_{\text{max-karaciğer}}$ değeri 0,79 ($0,79 \pm 0,37$), orta değer 0,74, minimum değer 0,3 ve

maksimum değer 2,41 olarak bulunmuştur. 19 Malign lezyonun ortalama değeri 4,54 ($4,54 \pm 3,3$), orta değer 3,86, minimum değer 1,31 ve maksimum değer 15,48 olarak bulunmuştur. Benign ve malign gruplar $SUV_{\max\text{-adrenal}}/SUV_{\max\text{-karaciğer}}$ değeri için independent t test ile değerlendirildiğinde her iki grup arasında anlamlı fark vardı ($p=0,000$ ve $P<0,05$).

$SUV_{\max\text{-adrenal}}/SUV_{\max\text{-karaciğer}}$ cutoff değeri hesaplamak üzere olabilirlik oranları hesap edildi. En yüksek olabilirlik oranı 13,06 (5,35 – 35,33) olarak bulundu. Bu değer üzerinden elde edilen ROC eğrisi ile $SUV_{\max\text{-adrenal}}/SUV_{\max\text{-karaciğer}}$ cutoff değeri 1,27 olarak bulundu. (Tablo 4.8) Çalışmamız sonuçlarına göre tespit edilen 1,27 üzerindeki değer malign ve altındaki değer benign olarak kabul edilmelidir. (%95 Sensitivite (%83,16 - %100) ve %92,73 spesifite (%82,41 - %97,98))



Şekil 4. 9 PET/BT ve $SUV_{\max\text{- adrenal}}/SUV_{\max\text{-karaciğer}}$ ROC eğrisi

ROC eğrisinde eğri altında kalan alan 0,946 olarak bulundu yüksek anlamlılık içermektedir (Şekil 4.9).

$SUV_{max-adrenal}/SUV_{max-karaciğer}$ cutoff değeri olarak 1,27 alındığında gerçek pozitif olgu 20, yanlış pozitif olgu 4, yanlış negatif olgu 0 ve gerçek negatif olgu 51 olarak gerçekleşti. Pozitif prediktif değer %83,33 (%62,62 - %95,26) ve negatif prediktif değer %100 (%93,02 - %100) olarak tespit edilmiştir.

4.6.MR – ADC Verileri

Adrenal lezyon tetkikinde malign-benign ayırımında klasik MR görüntüleme yöntemine ek olarak fayda teminini değerlendirmek için ADC sonuçlarını inceledik.

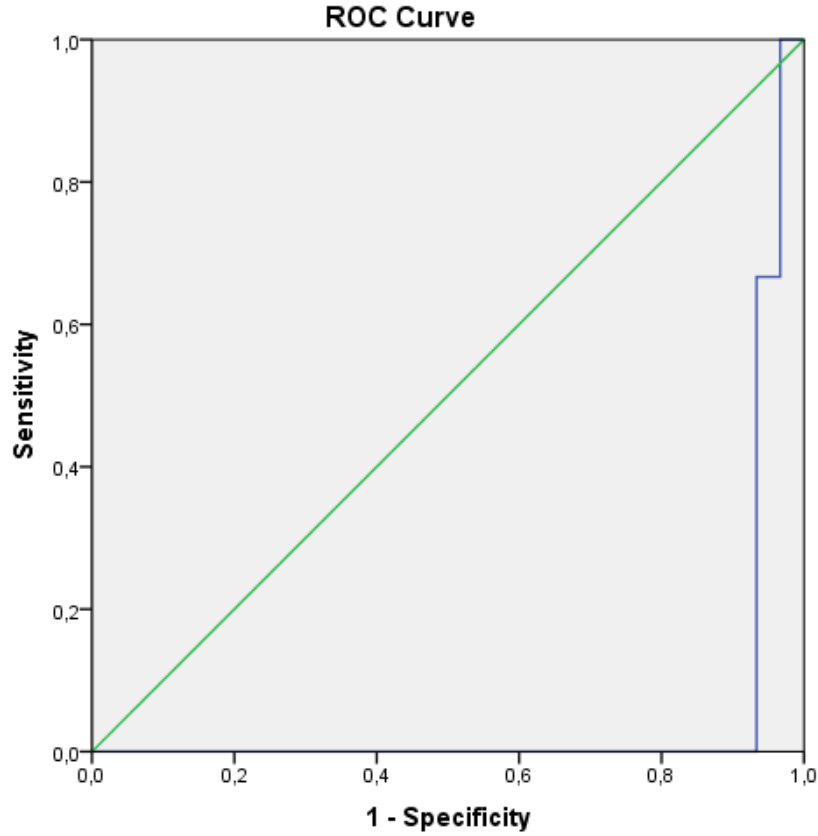
Çalışmaya alınan 77 hastadaki 57 benign lezyonun 30'unda ADC ölçümü yapılmışken 20 malign lezyonun sadece 3 tanesinde ADC ölçümü mevcuttu. Vaka sayısındaki bu kısıtlılığa rağmen ADC değerlendirmesi yapıldı. Benign lezyonların ortalama ADC değeri 1,025 ($1,025 \pm 0,24$), orta değer 0,98, minimum değer, 0,60 ve maksimum değer 1,5 olarak bulunmuştur. Malign lezyonlarda ise ortalama değeri, 0,68 ($0,68 \pm 0,059$), orta değer 0,66, minimum değer, 0,64 ve maksimum değer 0,75 olarak bulunmuştur. Malign-benign lezyon gruplarının ADC açısından karşılaştırmalarını yapmak üzere independent t test kullanıldı. Levene's varyansların eşitliği testi 0,073 ($p>0,05$) varyanslar eşit bulundu. Independent t test ile ortalamalar arasında fark mevcuttu. ($p=0,02$ ve $P<0,05$)

ADC değeri için cutoff değeri hesaplamak üzere olabilirlik oranları hesap edildi. En yüksek olabilirlik oranı 1,03 ($0,97 - 1,11$) olarak bulundu. Bu değer <2 olması sebebiyle elde edilen sonuçların olabilirlik oranına göre cutoff değeri tespit etmek mümkün değildi.

Olabilirlik oranına göre sonuçların cutoff oluşturmaya müsait olmamasına rağmen, bu yönde kullanılabilir diğer bir yöntem olan sensitivite ve spesifite aritmetik ortalamasının en yüksek değeri hesaplandı. Bu değer üzerinden ADC cutoff

değeri 0,62 olarak bulundu (%100 sensitivite (%29,24 - %100,00) ve %3 spesifite (%0,08 - %17,22)) (Tablo 4.8).

Eğri altındaki alan 0,056 olarak gözlemlendi. Eğri altındaki alan <0,5 olduğundan test anlamsız kabul edildi (Şekil 4.10).



Şekil 4. 10 MR – ADC ROC eğrisi

ADC cutoff değeri olarak 0,62 alındığında gerçek pozitif olgu 3, yanlış pozitif olgu 29, yanlış negatif olgu 0 ve gerçek negatif olgu 1 olarak gerçekleşti. Pozitif prediktif değer %9,38 (%1,98 - %25,02) ve negatif prediktif değer %100 (%2,50 - %100) olarak tespit edilmiştir.

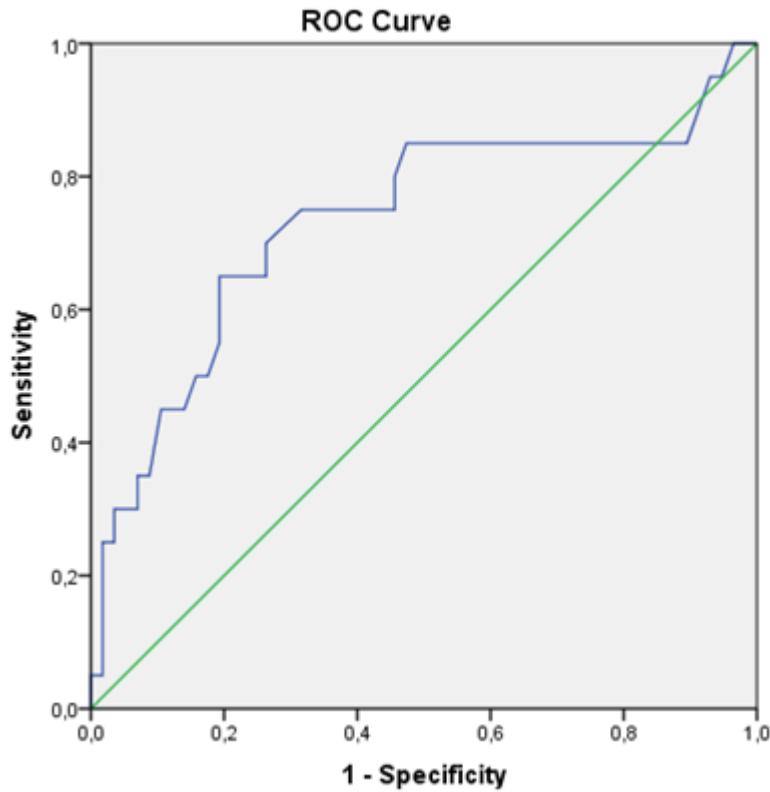
4.7. Lezyon Boyutları Değerlendirme Verileri

Çalışmaya alınan 77 hastada 57 benign lezyonun ortalama boyut 21,84 mm (21,84 ± 13,19), orta değer 18 mm, minimum değer 7 mm ve maksimum değer 93 mm olarak bulunmuştur. 20 malign lezyonda ise ortalama boyut 38,15 mm (38,15 ± 24,42), orta

değer 32 mm, minimum değer 9 mm ve maksimum değer 101 mm olarak bulunmuştur. Lezyon ebadının maligniteyi predikte edebilirliğini değerlendirmek için çalışmaya alınan hastaların malign-benign gruplarının lezyon boyutlarını karşılaştırmak için independent t test kullanıldı. Independent t test ile ortalamalar arasında fark mevcuttu. ($p=0,008$ ve $p<0,05$)

Lezyon boyutu için cutoff değeri hesaplamak üzere olabilirlik oranı hesap edildi. Boyut için bu değer 3,37 (1,8 – 6,27) olarak bulundu. Bu değere karşılık gelen boyut 2,85 cm idi ve bu değer çalışmamızdaki cutoff değeri olarak kabul edildi (Tablo 4.8). Çalışmamız sonuçlarına göre tespit edilen 2,85 cm üzerindeki değer malign ve altındaki değer benign olarak kabul edilmelidir. (%65,00 Sensitivite (%40,78 - %84,61) ve %80,70 spesifite (%68,09 - %89,95))

Eğri altındaki alan 0,733 olarak gözlemlendi. Eğri altındaki alan 0,5' ten büyük olduğu için test anlamlıydı (Şekil 4.11).



Şekil 4. 11 Lezyon boyutları ROC eğrisi

Boyut cutoff değeri olarak 2,85 cm alındığında gerçek pozitif olgu 13, yanlış pozitif olgu 11, yanlış negatif olgu 7 ve gerçek negatif olgu 46 olarak gerçekleşti. Pozitif prediktif değer %54,17 (%32,82 - %74,45) ve negatif prediktif değer %86,97 (%74,66 - %94,52) olarak tespit edilmiştir.

Tablo 4. 8 Değişik modalitelere göre tespit ettiğimiz cutoff değerleri. (PPD: pozitif prediktif değer, NPD: negatif prediktif değer)

Değerler	Cutoff	Sensitivite %	Spesifite%	PPD %	NPD %
HU	16,00	100,00	77,19	60,61	100,00
SUV _{max}	4,75	95,00	98,25	95,00	98,25
SUV _{mean}	2,25	100,00	92,73	82,61	100,00
SUV _{max-adrenal} / SUV _{max-KC}	1,27	95,00	92,73	83,33	100,00
Boyut	2,85	65,00	80,70	54,17	86,79
ADC	0,62	100,00	3,33	9,38	100,00

5. TARTIŞMA

İnsidental olarak adrenal lezyon tespit edildiğinde hormonal olarak aktif olup olmadıklarının yanında malign-benign ayrımının da yapılması gerekir. Lezyonun hormonal değerlendirmesinden ziyade malignite yönünden değerlendirilmesi daha önemli ve meşakkatlidir ki, insidental lezyon tespit edilen kişi için de ilerideki tedavisinin şekillendirilmesi açısından ivedilikle çözüm bulunması gereken bir durumdur. Öncelikle cevap bulması gereken soru lezyonun malign özelliği olup olmadığıdır, çünkü malign adrenal lezyon tanısının konulması uygun tedavi yaklaşımı ve prognoz için gereklidir [64, 72] .

İnsidental adrenal lezyonların değerlendirilmesinde öncelikle yapılması gereken görüntüleme yöntemi bilgisayarlı tomografidir [1, 73]. Tomografide en önemli parametre, intensiteyi değerlendiren HU değeridir ve ayırıcı tanıda önemli avantajlar sunmaktadır [1]. Yapılan çalışmalarda 10 HU değeri malign-benign ayrımında cutoff değeri olarak kabul edilmiştir [1, 2, 72, 74]. 10 ve üzerindeki değerlerde malignite ihtimali olmasına rağmen bu değer altında malign lezyon olma ihtimali genellikle yoktur [2, 75].

Bizim çalışmamızda 57 benign ve 20 malign lezyonun kontrastsız BT ile elde edilmiş HU değerinin malign-benign ayrımında kullanılabilecek cutoff değeri 16 bulundu (sensitivite %100 ve spesifite %78,6). Cutoff değeri olarak genel kabul gören değer olan 10 HU alındığında [2, 62] sensitivitesi yine %100 olarak kalmakta lakin spesifitesi %71,93'e düşmektedir. 10 HU altında malign lezyon olmadığı varsayımını kabul edersek [2] sensitivitede değişiklik olmaması tabiidir. Bu düşüşteki esas faktör çalışmamızdaki HU değeri 16 üzerinde olan, lipitten fakir adenomlardı. Benignite kriteri olarak genel kabul gören 10 HU değerinin altında malign lezyon olmamasına rağmen 10 HU üzerinde 16 benign lezyon mevcuttu.

Çalışmamızda 10 HU üzerinde 16 tane ve 16 HU üzerinde ise 13 tane benign lezyon vardır. Benign lezyonların %28'i 10 HU üzerindeyken %22,8'i 16 HU üzerindeydi. Bu sonuç bu konuda yapılan çalışmalara uygun olarak bulundu. Blake ve arkadaşlarının yaptığı 41 lezyon ihtiva eden bir çalışmada 13 benign lezyonun HU

değeri 12,1 ile 44,6 arasında bulunmuş ve benign vakaların %31,7'si 10 HU üzerindedir [74]. Bizim çalışmamızda da bu değer %28 olarak bulunmuştur.

HU değeri olarak 10 ve altındaki değerdeki lezyonlar için kesin olarak benign denilebilirken üzerindeki lezyonlar için ise kesin olarak malign denilemez. 10 HU üzerindeki 36 lezyonun %44'ü benign iken 16 HU üzeri %39'u benign bulundu. Burada dikkat edilmesi gereken bu cutoff değeridir. Bir diğer deyişle 10 HU değerinin spesifitesi düşüktür. Dolayısıyla BT'de 10 HU değerinin üzerinde malign-benign ayrımını yapmak zordur. Bu değer bizim çalışmamızda tespit ettiğimiz 16 HU olarak alınmış olsa dahi lezyon değerlendirmesinde bu değerlerin üzerindeki lezyonlar için malign veya benign demek için ek görüntüleme yöntemlerine ihtiyaç vardır

Cutoff değeri olarak kabul ettiğimiz 16 HU üzerindeki 13 hastanın SUV_{max} değeri malignite için belirlediğimiz cutoff değeri altındaydı. HU değeri ile malignite açısından yanlış pozitiflik veren benign olguların tamamı SUV_{max} değeri ile benign olarak değerlendirildi.

Çalışmamızın esasını oluşturan PET/BT verilerinin en önemli ölçüm kriteri olan SUV_{max} değeri üzerinden yapılan değerlendirmelerde cutoff değeri 4,75 olarak bulunmuştur (%95 sensitivite, %98 spesifite, ve pozitif prediktif değeri %95 (%75,13 - %99,87) ve negatif prediktif değeri %98,25 (%90,61 - %99,96)). Yapılan diğer çalışmalara göre daha yüksek bir değerdir [64, 75].

Blake ve arkadaşlarının 2006 yılında yaptığı 41 lezyonun değerlendirildiği çalışmada $SUV_{max-adrenal}$ cutoff değeri 2,68 (Sensitivite %100 ve spesifite %78) olarak bulunmuştur [74]. Metser ve arkadaşlarının yaptığı yine 2006 yılında yaptıkları ve 175 vakanın alındığı bir çalışmada $SUV_{max-adrenal}$ cutoff değeri 3,1 olarak bulunmuştur. (Sensitivite %98 ve spesifite %92)[64]. Bu çalışmada bulunan $SUV_{max-adrenal}$ değeri bizim çalışmamızda cutoff olarak alındığında ise %100 sensitivite ve %87 spesifite ile malign-benign ayrımı yapılması mümkündür. Bu durumda pozitif prediktif değeri %74 (%58,91 - %85,12) ve negatif prediktif değeri %100'dür. Cutoff değeri daha düşük alınan diğer çalışmalardaki [74] değerler alındığında spesifitenin çok daha fazla düşeceği de aşikârdır.

Adrenal lezyonlarda ilk kez PET/BT kullanımı hakkında yayın yapan Boland ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada PET/BT'nin malign-benign ayrımında %100 spesifite ve sensitivite oranı tespit edilmiştir [74, 76]. Boland ve arkadaşlarının bu çalışması 24 vaka içermekteydi. Daha sonra yapılan çalışmalarda bu orana ulaşılammıştır. Boland ve arkadaşlarının sonraki yıllarda yaptığı çalışmalarda sensitiviteyi %93-100 ve spesifiteyi %80-100 olarak belirtmişlerdir [77]. Değişik çalışmalarda, değişik cut off değerleri bulunması belki de çalışmaya alınan hasta sayılarının çok küçük olması ile açıklanabilir. Bu çalışmaların bir meta-analizi daha güvenli sonuçlar verebilir.

Çalışmamızda bulunan cutoff değerleri yerine SUV max 3,1 ve HU 10 olarak alındığında esas problemin yanlış pozitif değerlerde olduğu görülmektedir. Netice itibariyle spesifite ve pozitif prediktif değer düşük olmaktadır. Mamafih çalışmamızda bu cutoff değerlerini almış olsaydık, hem SUV_{max} değeri ile hem de HU değeri ile tespit edilemeyen benign vakalar daha çok olacaktı. Fakat SUV max 4,75 ve HU 16 olarak alındığında ve her ikisinden birinin pozitif çıkması şartıyla pozitif kabul edildiğinde, hem pozitif hem de negatif prediktif değer %100 olmaktadır.

SUV_{max-adrenal}/SUV_{max-Karaciğer} değeri vakaya özel bir düzeltme ihtiva etmesiyle mantıksal olarak maligniteleri göstermekte daha uygun görünmektedir ve SUV_{max-adrenal}/SUV_{max-Karaciğer} çalışmalarda da etkin bulunmuştur [73, 74]. Launay ve arkadaşları yaptığı çalışmada SUV_{max-adrenal}/SUV_{max-karaciğer} değerini 1,29 (%96,7 sensitivite, %83,3 spesifite) olarak bulmuştur [63]. 2013 yılında Haruo ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada SUV_{max-adrenal}/SUV_{max-Karaciğer} cutoff değeri 1,37 (%96 sensitivite ve %100 spesifite) olarak bulunmuştur [78]. Bizim çalışmamızda cutoff değeri olarak 1,27 değeri bulundu. Bu değer bu yönde yapılan diğer çalışmalara benzerlik göstermektedir. Cutoff 1,27 olarak kabul edildiğinde sensitivite değeri %100 (%83,6 -%100) ve spesifite değeri %92,73 (%82,41 - %97,98) olarak bulundu.

SUV_{max-adrenal}/SUV_{max-Karaciğer} değeri ile SUV_{max-adrenal} değerini (sensitivite %95, spesifite %98,25) mukayese ettiğimizde SUV_{max-adrenal}/SUV_{max-Karaciğer} değerinin hastaları ayırt etme yeteneği yüksek olmasına rağmen sağlıklı olanları hastalardan ayırt

etme yeteneğinin daha düşük olduğunu görüyoruz. Bizim çalışmamızda olduğu gibi yapılan birçok çalışmada $SUV_{\max\text{-adrenal}}/SUV_{\max\text{-Karaciğer}}$ değerinin spesifitesi sensitiviteye oranla daha düşük çıkmaktadır [63, 64, 74, 77, 79]. $SUV_{\max\text{-adrenal}}$ değerinin de spesifitesi birçok çalışmada sensitiviteye göre düşük çıkmıştır [63, 74, 77, 78]. Bizim çalışmamızda ise spesifite nadir bazı çalışmalarda olduğu gibi daha yüksek çıkmıştır [78]. Haruo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da $SUV_{\max\text{-surrenal}}$ cutoff değeri 5,01 olarak alınmıştır ve spesifite %100 bulunmuştur [78]. Bu çalışma sonucu bizim çalışmamızla benzerdir. Cutoff değerimizin yüksek olması (4,75) spesifitenin artmasındaki en büyük etkidir. Netice olarak bizim çalışmamızda $SUV_{\max\text{-surrenal}}$ değeri, $SUV_{\max\text{-adrenal}}/SUV_{\max\text{-karaciğer}}$ değerinden daha efektif çıkmıştır. (P=0,0 ve <0,05).

1,27 cutoff değerinin pozitif prediktif değeri %83,3 (%62,62 - %95,26) ve negatif prediktif değeri % 100 (%93,02 - %100) olarak tespit edildi.

20 malign vakanın 19 tanesinde $SUV_{\max\text{-Karaciğer}}$ değeri mevcut iken 1 tanesinde bakılmamıştı. Değerlendirilen 19 malign vakanın hepsinde de $SUV_{\max\text{-adrenal}}$ değeri $SUV_{\max\text{-Karaciğer}}$ değerinden büyüktü. $SUV_{\max\text{-adrenal}}$ değeri, $SUV_{\max\text{-Karaciğer}}$ değerinden büyük olup benign olan 9 vaka vardı. Malign vakalarda $SUV_{\max\text{-adrenal}}$ değerinin $SUV_{\max\text{-Karaciğer}}$ değerinden yüksek olması beklenen bir bulgu olmasına rağmen benign vakalardaki adrenal $SUV_{\max\text{-adrenal}}$ değerini yükselten sebebin araştırılması için bu 9 vakanın aktivitelerini değerlendirdik. 9 vakadan 5 tanesi Cushing sendromu tanılı idi. Fakat 4 tanesinin aktivitesi yoktu. Karaciğerden daha yüksek SUV_{\max} değerine sahip olan 9 lezyondan 5 tanesinin aktivitesinin karaciğerden yüksek olması adrenal aktivitenin SUV_{\max} üzerine etkisinin olabileceği düşüncesiyle, bu lezyonlar aktivite veya malignite açısından daha dikkatli değerlendirilmelidir sonucuna varıldı.

SUV_{\max} değerinin pozitif prediktif değerindeki düşüklük sebebiyle başka bir parametre üzerinden yapılacak değerlendirme daha faydalı olabilir mi düşüncesiyle SUV_{mean} üzerinden bir değerlendirme yapmayı planladık. Adrenal bezin malign-benign lezyon ayrımında SUV_{mean} için yapılmış bir yayın bulunamadı. Çalışmaya aldığımız hastaların mevcut lezyonlarının malign-benign ayrımında SUV_{mean} cutoff değeri olarak 2,25 bulundu. Sensitivitesi %94,74 ve spesifitesi %94,55 olan bu değer üzerinden hesaplanan pozitif prediktif değer %85,71 (%63,66 – %96,95) ve negatif prediktif değer

%98,11 (%89,93 - %99,95) olarak bulundu. Aynı değerler SUV_{max} üzerinden hesaplanan değerler ile karşılaştırıldığında daha düşüktü. Pozitif prediktif değer SUV_{max} için %95 iken SUV_{mean} için %85,71 ve negatif prediktif değer SUV_{max} için %98,25 iken SUV_{mean} için %98,11 idi ve bu iki grup istatistiksel olarak karşılaştırıldığında iki değer arasında fark anlamlıydı. Bu sonuçlar ile bizim çalışmamızda SUV_{max} değeri SUV_{mean} değerine göre üstün bulunsa da SUV_{mean} verileri adrenal lezyon değerlendirilmesinde dikkate değer bulundu. Bu konuda daha geniş vaka grubu üzerinde çalışılması gereklidir kanaatine varıldı.

Kitle boyutu malignite açısından yol gösterici bir kriter olabilir mi sorusuna cevap bulmak düşüncesiyle kitle boyutları üzerinden de bir değerlendirme yaptık. 77 kitlenin ortalama boyutu 2,18 cm olarak tespit edildi. Benign lezyonların ortalama boyutu 2,15 cm ve malign lezyonların ortalama boyutu 3,81cm olarak bulundu. Yapılan bir çalışmada adenomlar için ortalama boyutu 4,8 cm ve metastazlar için 4,1 cm ve ACC için 8,3 cm olarak bulunmuştur [63]. Barnett ve arkadaşları tarafından yapılan ve 117 vakanın dâhil edildiği bir diğer çalışmada ACC'de ortalama boyut 9 cm iken benign lezyonlarda ortalama 4 cm olarak bulunmuştur. 10 benign lezyon ise 5 cm üzeri bulunmuştur [80]. Boland ve arkadaşlarının yaptığı çalışma sonucu olarak 4 cm üzerindeki lezyonların malignite şansı %70 iken 6 cm üzerindeki lezyonların malignite şansı %85 olarak bildirilmiştir [77]. Bizim çalışmamızda da 6 cm üzeri malignite oranı %75 ve 4 cm üzeri malignite oranı %66 olarak bulunmuştur. Bu yukarıda da bahsedilen çalışmalara uygundur. Fakat bizim çalışmamızdaki malign lezyonların 14/20'si 4 cm altındaydı. Bunun sebebi de çalışmaya aldığımız lezyonların 19/20'si metastaz olmasıydı. Çalışmalarda metastaz boyutu yaklaşık olarak adenom boyutuna yakın çıkmıştır [63]. Bizim çalışmamız bu yöndeki diğer çalışmalara uygun çıkmıştır.

Adrenal beze metastaz yapan primer kanserler, akciğer (n=10 ve %52,63), kolon (n=3 ve %15,79), lenfoma (n=2 ve %10,53), RCC (n=2 ve %10,53), sarkom (n=1 ve %5,26) ve mezotelyoma (n=1 ve %5,26) idi. Yapılan çalışmalarda bizim çalışmamızda olduğu gibi ilk 3 sırada akciğer kanseri, kolon kanseri ve lenfoma vardır [64].

Lezyon boyutu değerlendirmesinde cutoff değeri olarak 2,85 cm malignite sınırı olarak bulunmuştur. Sensitivitesi %65 (%40,78 - %84,61) ve spesifitesi %80,7 (%68,09

– %89,95) olarak bulundu. Pozitif prediktif değeri %54,71 ve negatif prediktif değeri %86,79 olarak bulundu. Bu cutoff değeri ve oluşturduğu pozitif prediktif değerle neredeyse malign lezyonların yarısını tespit edemedik. Benign lezyonların ancak %85’ini tespit edebildik. Ebat çok büyük olduğunda malignite düşündürücü bir bulgu olsa bile malign-benign ayırımında özellikle kullanılabilir bir kriter olmamaktadır.

ADC değeri üzerinden yapılan değerlendirmelerimizde ise bu cihette ölçüm yapılan vaka sayısının az olması sebebiyle dikkate değer bir sonuç elde edemedik. Mamafih elde ettiğimiz sonuçlar da bir hayal kırıklığı idi. Cutoff değeri olarak 0,62 alındığında sensitivite %100 (%29,24 - %100) ve spesifite %3,33 (%0,08 – %17,22) olarak bulundu. Pozitif prediktif değer %9,38 (%1,98 - %25,02) ve negatif prediktif değer %100 (%2,5 - %100) idi. Netice olarak biz de, ADC kullanımının adrenal lezyon tetkik ve takibinde yeri olmadığı kanaatine vardık. ADC değerinin adrenal lezyon malign-benign ayırımında kullanılmasının değerlendirildiği çok çalışma bulunamadı. Tsushima ve arkadaşlarını yaptığı çalışmada benign lezyonlar için 1,09 ve malign lezyonlar için 0,85 değeri tespit edilmiştir. Yine bu çalışmada feokromositoma vakalarında yüksek ADC değeri (1,59) tespit edildiği fakat teşhiste anlamlı olmadığı bildirilmiştir [81]. Yine ülkemizde Marmara Üniversitesi, Radyoloji Kliniği’nde Dr. S. Mellatdoust tarafından yapılan tez çalışmasında da adrenal kitlelerin malign-benign ayırımında kullanımının anlamlı olmadığı bildirilmiştir [6].

BT’de HU değerinin 13 vakada yanlış pozitif vermesi ve SUV_{max} değerinin 1 vakada yanlış pozitif vermesi ve ara zonlardaki malign-benign ayırımının zor olması sebebiyle hem HU hem de SUV_{max} değerinin tek bir değer haline getirilebilir miydi? Her iki değerinde yüksek olması yapılacak bir düzeltme ile bize yol gösterici bir veriye dönüşebilir miydi? Bu sorulara cevap olarak HU ve SUV_{max} değerini ortak bir değere dönüştürerek ve bir kesim noktası oluşturmayı istedik. Bu sebeple $HU/(SUV_{max})^2$ değerini oluşturduk. Oluşturduğumuz bu değer istatistiksel analizini yaptık. Bu değeri oluştururken iki değeri birbirine sayısal değer olarak yaklaştırarak oranlamak istedik.

Her bir vaka için $HU/(SUV_{max})^2$ hesap edildi. Bu değer üzerinden ROC analizi yapılarak bir cutoff değeri oluşturuldu. Bulunan değer 1,11 idi ve bu cutoff değerinin malign-benign ayırımında sensitivitesi %95 (%75,13 - %99,87) ve spesifitesi %87,72

(%76,32 - %94,92) olarak tespit edildi. Pozitif prediktif değer %73,08 (%57,38 - %84,55) ve negatif prediktif değer %98,04 (%88,07 - %99,71) olarak tespit edildi.

Hem HU hem de SUV_{max} değerinin birlikte kullanımı ile bir değer oluşturulmaya çalışılan bu formül ihdas etme gayretimiz tam olarak müspet bir netice ile nihayet bulmadı. SUV_{max} değerinden daha isabetli bir netice alınmasa da HU değerinden daha efektif bir değer tespit edildi. Yine de tespit ettiğimiz bu değerin daha geniş veriler üzerinde test edilmeye ihtiyaı vardır.

HU değeri malign lezyonların tespitinde SUV_{max} kadar hassas olmasına rağmen yanlış pozitif değerler en büyük mesele olarak müşahede edildi. SUV_{max} değeri en yüksek spesifite değerini vermiştir; aynı zamanda hem pozitif hem de negatif prediktif değer olarak en münasip neticeleri ortaya koymuştur.

Çeşitli çalışmalarda hem HU için hem de SUV_{max} için değişik cutoff değerleri tespit edilmiş olmasına rağmen bizim kendi yöremizdeki populyasyonda bulunduğumuz değerler BT intensite değeri olarak 16 HU ve PET/BT için SUV_{max} değeri 4,75 olarak bulunmuştur.

6. SONUÇ

Gün geçtikçe radyolojik yöntemlerin ucuzlaması ve daha sık kullanılması ile artan adrenal insidentaloma insidansı ile karşı karşıya kalmak bu lezyonların hormonal ve malignite açısından araştırılmasıyla karşı karşıya kalmakla eşdeğerdir. Hormonal değerlendirmeden ziyade malignite değerlendirmesi, zaman zaman, belki de gereksiz cerrahi müdahale riski olması sebebiyle önem arz etmektedir.

Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda en çok önerilen görüntüleme yöntemi BT ve MR olmasına rağmen bu yöntemler ile teşhis edilemeyen lezyonlar için PET/BT son zamanlarda kullanılmaya başlayan bir modalitedir.

Adrenal kitlelerde kullanılan görüntüleme yöntemlerini değerlendirmek için yaptığımız bu çalışmada öncelikle cutoff oluşturmayı planladık. Çalışma sonunda oluşturduğumuz cutoff değerleri HU için 16, SUV_{max} için 4,75, SUV_{mean} için 2,25, $SUV_{max-adrenal}/SUV_{max-Karaciğer}$ için 1,27, kitle boyutu için 2,85 cm olarak bulundu. ADC malign-benign ayırımında kullanılabilir bir değer olarak bulunmadı. Bu cutoff değerleri ile çalışmaya aldığımız lezyonların malign-benign ayırımında en başarılı görüntüleme yöntemi PET/BT olarak görüldü. Fakat en mükemmel sonuçlar PET/BT ve BT'nin beraber değerlendirilmesi ile elde edildi.

Ucuz olması açısından BT adrenal lezyonlar değerlendirilirken başlangıç tetkiki olup, 16 HU değeri üzerindeki lezyonlarda ikinci bir görüntüleme gereklidir. Bu lezyonlarda PET/BT ile birlikte değerlendirilmesi adrenal lezyonların değerlendirilmesinde en güzel sonuçları verecektir.

Pahalı olması sebebiyle tanımlanmasında şüphe ihtiva eden lezyonlarda kullanım alanı bulan PET/BT hem fiziksel hem de fonksiyonel görüntüleme özelliklerini içermesiyle ileride adrenal görüntüleme daha önemli bir yere geleceği sonucuna varılmıştır.

7. Ekler

Ek. 1 Bilgisayarlı Tomografi, HU değeri verileri

HU	Sensitivite	1 - Specificity	Spesifite	Sensitivite / 1-spesifite	(Sensitivite+ Spesifite)/2
-54,0000	1,000	1,000	0,000	1,000	0,500
-39,0000	1,000	,982	0,018	1,018	0,509
-23,5000	1,000	,965	0,035	1,036	0,518
-20,0000	1,000	,947	0,053	1,056	0,526
-17,5000	1,000	,930	0,070	1,075	0,535
-16,0000	1,000	,912	0,088	1,096	0,544
-13,0000	1,000	,877	0,123	1,140	0,561
-10,0000	1,000	,860	0,140	1,163	0,570
-8,5000	1,000	,807	0,193	1,239	0,596
-7,5000	1,000	,772	0,228	1,295	0,614
-6,5000	1,000	,754	0,246	1,326	0,623
-5,0000	1,000	,737	0,263	1,357	0,632
-3,0000	1,000	,649	0,351	1,541	0,675
-1,5000	1,000	,614	0,386	1,629	0,693
-,1500	1,000	,544	0,456	1,839	0,728
1,2500	1,000	,526	0,474	1,900	0,737
1,9000	1,000	,509	0,491	1,966	0,746
3,0000	1,000	,456	0,544	2,192	0,772
4,5000	1,000	,421	0,579	2,375	0,789
5,5000	1,000	,351	0,649	2,850	0,825
6,5000	1,000	,333	0,667	3,000	0,833
7,5000	1,000	,316	0,684	3,167	0,842
9,0000	1,000	,298	0,702	3,353	0,851
11,5000	1,000	,281	0,719	3,563	0,860
13,6500	1,000	,263	0,737	3,800	0,868
14,6500	1,000	,246	0,754	4,071	0,877
16,0000	1,000	,228	0,772	4,385	0,886
18,5000	,850	,211	0,789	4,038	0,820
21,0000	,850	,175	0,825	4,845	0,837
22,5000	,700	,175	0,825	3,990	0,762
24,0000	,650	,158	0,842	4,117	0,746
25,5000	,550	,140	0,860	3,919	0,705
27,0000	,400	,123	0,877	3,257	0,639
28,5000	,250	,123	0,877	2,036	0,564
29,5000	,200	,123	0,877	1,629	0,539
31,0000	,150	,123	0,877	1,221	0,514
32,5000	,150	,105	0,895	1,425	0,522
33,5000	,150	,088	0,912	1,710	0,531
35,0000	,150	,053	0,947	2,850	0,549
37,5000	,100	,053	0,947	1,900	0,524
40,5000	,050	,035	0,965	1,425	0,507
44,0000	0,000	,035	0,965	0,000	0,482
48,0000	0,000	,018	0,982	0,000	0,491
51,0000	0,000	0,000	1,000	0,000	0,500

Ek. 2 PET/BT SUV_{max-adrenal} değeri verileri

SUVmax	Sensitivite	1 - Specificity	Spesifite	Sensitivite / 1 - spesifite	(Sensitivite+Spesifite)/2
0,0000	1,000	1,000	0,000	1,000	0,500
1,0500	1,000	,982	0,018	1,018	0,509
1,1500	1,000	,930	0,070	1,075	0,535
1,3000	1,000	,912	0,088	1,096	0,544
1,4500	1,000	,860	0,140	1,163	0,570
1,6000	1,000	,842	0,158	1,188	0,579
1,7500	1,000	,737	0,263	1,357	0,632
1,8500	1,000	,684	0,316	1,462	0,658
2,0000	1,000	,632	0,368	1,583	0,684
2,1500	1,000	,579	0,421	1,727	0,711
2,2500	1,000	,509	0,491	1,966	0,746
2,3500	1,000	,421	0,579	2,375	0,789
2,4500	1,000	,386	0,614	2,591	0,807
2,5500	1,000	,316	0,684	3,167	0,842
2,6500	1,000	,263	0,737	3,800	0,868
2,7500	1,000	,228	0,772	4,385	0,886
2,9000	1,000	,175	0,825	5,700	0,912
3,0500	1,000	,158	0,842	6,333	0,921
3,1500	1,000	,123	0,877	8,143	0,939
3,3000	1,000	,105	0,895	9,500	0,947
3,5000	,950	,105	0,895	9,025	0,922
3,9500	,950	,070	0,930	13,538	0,940
4,3500	,950	,053	0,947	18,050	0,949
4,4500	,950	,035	0,965	27,075	0,957
4,7500	,950	,018	0,982	54,150	0,966
5,2000	,900	,018	0,982	51,300	0,941
5,4500	,850	,018	0,982	48,450	0,916
5,6500	,800	,018	0,982	45,600	0,891
5,9500	,750	,018	0,982	42,750	0,866
6,8500	,700	,018	0,982	39,900	0,841
7,6500	,650	,018	0,982	37,050	0,816
7,9000	,650	0,000	1,000	0,000	0,825
8,3000	,600	0,000	1,000	0,000	0,800
8,8000	,550	0,000	1,000	0,000	0,775
9,4500	,450	0,000	1,000	0,000	0,725
10,1500	,350	0,000	1,000	0,000	0,675
11,2000	,300	0,000	1,000	0,000	0,650
14,5500	,250	0,000	1,000	0,000	0,625
17,6500	,200	0,000	1,000	0,000	0,600
18,6500	,150	0,000	1,000	0,000	0,575
21,2500	,100	0,000	1,000	0,000	0,550
35,6500	,050	0,000	1,000	0,000	0,525
49,0000	0,000	0,000	1,000	0,000	0,500

Ek. 3 PET/BT SUV_{mean-adrenal} değeri verileri

SUVmean	Sensitivite	1 - Specificity	Spesifite	Sensitivite / 1-spesifite	(Sensitivite+ Spesifite)/2
-,3000	1,000	1,000	0,000	1,000	0,500
,7500	1,000	,982	0,018	1,019	0,509
,8500	1,000	,945	0,055	1,058	0,527
,9500	1,000	,927	0,073	1,078	0,536
1,0500	1,000	,891	0,109	1,122	0,555
1,1500	1,000	,800	0,200	1,250	0,600
1,2500	1,000	,782	0,218	1,279	0,609
1,3500	1,000	,745	0,255	1,341	0,627
1,4500	1,000	,655	0,345	1,528	0,673
1,5500	1,000	,582	0,418	1,719	0,709
1,6500	1,000	,491	0,509	2,037	0,755
1,7500	1,000	,382	0,618	2,619	0,809
1,8500	1,000	,291	0,709	3,438	0,855
1,9500	1,000	,236	0,764	4,231	0,882
2,0500	1,000	,145	0,855	6,875	0,927
2,1500	1,000	,127	0,873	7,857	0,936
2,2500	1,000	,073	0,927	13,750	0,964
2,3500	,947	,073	0,927	13,026	0,937
2,4500	,947	,055	0,945	17,368	0,946
2,9500	,895	,036	0,964	24,605	0,929
3,4500	,895	,018	0,982	49,211	0,938
3,6000	,789	,018	0,982	43,421	0,886
3,8500	,737	,018	0,982	40,526	0,859
4,0500	,684	,018	0,982	37,632	0,833
4,2000	,684	0,000	1,000	0,000	0,842
4,5500	,632	0,000	1,000	0,000	0,816
4,9000	,579	0,000	1,000	0,000	0,789
5,0500	,526	0,000	1,000	0,000	0,763
5,4000	,474	0,000	1,000	0,000	0,737
5,9000	,368	0,000	1,000	0,000	0,684
6,2500	,316	0,000	1,000	0,000	0,658
6,7000	,263	0,000	1,000	0,000	0,632
8,5500	,211	0,000	1,000	0,000	0,605
10,9000	,158	0,000	1,000	0,000	0,579
12,7000	,105	0,000	1,000	0,000	0,553
19,5000	,053	0,000	1,000	0,000	0,526
26,3000	0,000	0,000	1,000	0,000	0,500

Ek. 4 PET/BT- SUV_{max-adrenal} / SUV_{max-karaciğer} değeri verileri - 1

SUV _{max-adrenal} / SUV _{max-KC}	Sensitivite	1 - Specificity	Spesifite	Sensitivite / 1-spesifite	(Sensitivite+ Spesifite)/2
-1,0000	1,000	1,000	0,000	1,000	0,500
,1515	,950	,982	0,018	0,968	0,484
,3348	,950	,964	0,036	0,986	0,493
,3833	,950	,927	0,073	1,025	0,511
,4069	,950	,909	0,091	1,045	0,520
,4306	,950	,891	0,109	1,066	0,530
,4510	,950	,873	0,127	1,089	0,539
,4687	,950	,855	0,145	1,112	0,548
,5070	,950	,836	0,164	1,136	0,557
,5349	,950	,818	0,182	1,161	0,566
,5420	,950	,800	0,200	1,188	0,575
,5469	,950	,782	0,218	1,215	0,584
,5536	,950	,764	0,236	1,244	0,593
,5594	,950	,745	0,255	1,274	0,602
,5731	,950	,727	0,273	1,306	0,611
,6034	,950	,691	0,309	1,375	0,630
,6246	,950	,673	0,327	1,412	0,639
,6419	,950	,655	0,345	1,451	0,648
,6654	,950	,636	0,364	1,493	0,657
,6807	,950	,618	0,382	1,537	0,666
,6929	,950	,600	0,400	1,583	0,675
,7121	,950	,582	0,418	1,633	0,684
,7287	,950	,545	0,455	1,742	0,702
,7343	,950	,527	0,473	1,802	0,711
,7386	,950	,491	0,509	1,935	0,730
,7460	,950	,473	0,527	2,010	0,739
,7607	,950	,455	0,545	2,090	0,748
,7797	,950	,436	0,564	2,177	0,757
,7905	,950	,418	0,582	2,272	0,766
,8132	,950	,400	0,600	2,375	0,775
,8426	,950	,382	0,618	2,488	0,784
,8545	,950	,364	0,636	2,613	0,793
,8604	,950	,345	0,655	2,750	0,802
,8741	,950	,327	0,673	2,903	0,811
,8906	,950	,309	0,691	3,074	0,820
,8999	,950	,291	0,709	3,266	0,830
,9099	,950	,273	0,727	3,483	0,839
,9289	,950	,255	0,745	3,732	0,848
,9488	,950	,236	0,764	4,019	0,857
,9597	,950	,218	0,782	4,354	0,866
,9642	,950	,200	0,800	4,750	0,875
,9716	,950	,182	0,818	5,225	0,884
1,0183	,950	,164	0,836	5,806	0,893
1,1035	,950	,145	0,855	6,531	0,902
1,1491	,950	,127	0,873	7,464	0,911
1,1886	,950	,109	0,891	8,708	0,920
1,2336	,950	,091	0,909	10,450	0,930
1,2738	,950	,073	0,927	13,063	0,939
1,3205	,900	,073	0,927	12,375	0,914
1,3833	,900	,055	0,945	16,500	0,923
1,5821	,900	,036	0,964	24,750	0,932
1,8269	,900	,018	0,982	49,500	0,941
2,1647	,850	,018	0,982	46,750	0,916
2,5292	,850	0,000	1,000	0,000	0,925
2,7011	,800	0,000	1,000	0,000	0,900
2,8917	,750	0,000	1,000	0,000	0,875

Ek. 5 PET/BT- $SUV_{max-adrenal} / SUV_{max-karaciğer}$ değeri verileri - 2

SUV _{max-adrenal} / SUV _{max-KC}	Sensitivite	1 - Specificity	Spesifite	Sensitivite / 1-spesifite	(Sensitivite+ Spesifite)/2
3,1049	,700	0,000	1,000	0,000	0,850
3,2404	,650	0,000	1,000	0,000	0,825
3,4670	,600	0,000	1,000	0,000	0,800
3,7434	,550	0,000	1,000	0,000	0,775
3,8619	,500	0,000	1,000	0,000	0,750
4,0333	,450	0,000	1,000	0,000	0,725
4,2250	,400	0,000	1,000	0,000	0,700
4,3523	,350	0,000	1,000	0,000	0,675
4,6073	,300	0,000	1,000	0,000	0,650
4,7747	,250	0,000	1,000	0,000	0,625
5,6308	,200	0,000	1,000	0,000	0,600
7,1709	,150	0,000	1,000	0,000	0,575
8,4611	,100	0,000	1,000	0,000	0,550
12,2683	,050	0,000	1,000	0,000	0,525
16,4839	0,000	0,000	1,000	0,000	0,500

Ek. 6 MR ADC değeri verileri

ADC	Sensitivite	1 - Specificity	Spesifite	Sensitivite / 1-spesifite	(Sensitivite+ Spesifite)/2
-,4000	1,000	1,000	0,000	1,000	0,500
,6200	1,000	,967	0,033	1,034	0,517
,6450	,667	,967	0,033	0,690	0,350
,6550	,667	,933	0,067	0,714	0,367
,7050	,333	,933	0,067	0,357	0,200
,7550	0,000	,933	0,067	0,000	0,033
,7700	0,000	,900	0,100	0,000	0,050
,8000	0,000	,833	0,167	0,000	0,083
,8300	0,000	,800	0,200	0,000	0,100
,8450	0,000	,767	0,233	0,000	0,117
,8700	0,000	,733	0,267	0,000	0,133
,8950	0,000	,700	0,300	0,000	0,150
,9050	0,000	,633	0,367	0,000	0,183
,9250	0,000	,600	0,400	0,000	0,200
,9450	0,000	,567	0,433	0,000	0,217
,9650	0,000	,533	0,467	0,000	0,233
1,0150	0,000	,467	0,533	0,000	0,267
1,0750	0,000	,433	0,567	0,000	0,283
1,1500	0,000	,233	0,767	0,000	0,383
1,2500	0,000	,200	0,800	0,000	0,400
1,3500	0,000	,133	0,867	0,000	0,433
1,4500	0,000	,067	0,933	0,000	0,467
2,5000	0,000	0,000	1,000	0,000	0,500

Ek. 7 Lezyon boyut verileri

Boyut	Sensitivite	1 - Specificity	Spesifite	Sensitivite / 1-spesifite	(Sensitivite+ Spesifite)/2
6,0000	1,000	1,000	0,000	1,000	0,500
7,5000	1,000	,982	0,018	1,018	0,509
8,5000	1,000	,965	0,035	1,036	0,518
9,5000	,950	,947	0,053	1,003	0,501
10,5000	,950	,930	0,070	1,022	0,510
11,5000	,850	,895	0,105	0,950	0,478
12,5000	,850	,860	0,140	0,989	0,495
13,5000	,850	,754	0,246	1,127	0,548
14,5000	,850	,702	0,298	1,211	0,574
15,5000	,850	,614	0,386	1,384	0,618
16,5000	,850	,579	0,421	1,468	0,636
17,5000	,850	,526	0,474	1,615	0,662
18,5000	,850	,474	0,526	1,794	0,688
19,5000	,800	,456	0,544	1,754	0,672
20,5000	,750	,456	0,544	1,644	0,647
21,5000	,750	,421	0,579	1,781	0,664
22,5000	,750	,351	0,649	2,138	0,700
23,5000	,750	,316	0,684	2,375	0,717
24,5000	,700	,263	0,737	2,660	0,718
25,5000	,650	,263	0,737	2,470	0,693
26,5000	,650	,246	0,754	2,646	0,702
27,5000	,650	,228	0,772	2,850	0,711
28,5000	,650	,193	0,807	3,368	0,729
29,5000	,600	,193	0,807	3,109	0,704
30,5000	,550	,193	0,807	2,850	0,679
31,5000	,500	,175	0,825	2,850	0,662
32,5000	,500	,158	0,842	3,167	0,671
33,5000	,450	,140	0,860	3,206	0,655
34,5000	,450	,123	0,877	3,664	0,664
35,5000	,450	,105	0,895	4,275	0,672
36,5000	,350	,088	0,912	3,990	0,631
37,5000	,350	,070	0,930	4,988	0,640
38,5000	,300	,070	0,930	4,275	0,615
39,5000	,300	,053	0,947	5,700	0,624
40,5000	,300	,035	0,965	8,550	0,632
44,0000	,250	,035	0,965	7,125	0,607
52,5000	,250	,018	0,982	14,250	0,616
58,5000	,200	,018	0,982	11,400	0,591
65,0000	,150	,018	0,982	8,550	0,566
76,0000	,100	,018	0,982	5,700	0,541
87,0000	,050	,018	0,982	2,850	0,516
97,0000	,050	0,000	1,000	0,000	0,525
102,0000	0,000	0,000	1,000	0,000	0,500

8. ÖZGEÇMİŞ

1966 yılında İstanbul, Fatih'te doğdum.

İlkokul, ortaokul ve liseyi yine İstanbul'da bitirdim.

1984-1990 yılları arasında İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi'nde okudum.

1990-1995 yılları arasında Şanlıurfa, Akçakale ilçesinde, Büyükpekmezli Köyü Sağlık Ocağı'nda, Akçakale Merkez Sağlık Ocağı'nda ve Akçakale Devlet Hastanesi'nde pratisyen hekim ve bir dönem başhekim olarak görev yaptım.

1995 yılı içinde Edirne Enez ilçesi, Hasköy Sağlık Ocağı'nda pratisyen hekim olarak görev yaptım.

1995-1999 yıllarında İstanbul Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Aile Hekimliği ihtisası yaptım. Bu esnada Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi'nde 4 ay psikiyatri ve Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi'nde 8 ay obstetrik ve jinekoloji rotasyonlarımı tamamladım.

1999-2003 yıllarında Şanlıurfa, Akçakale ilçesi Ana-Çocuk Sağlığı Merkezi ve Akçakale Devlet Hastanesi'nde Aile Hekimliği Uzmanı olarak ve bir dönem başhekim olarak görev yaptım.

2003-2011 yıllarında Muğla, Fethiye Ana-Çocuk Sağlığı merkezi ve Fethiye Devlet Hastanesi'nde Aile Hekimliği uzmanı olarak görev yaptım.

2011-2013 yıllarında Muğla, Fethiye 1 nolu ASM' de Aile Hekimliği Uzmanı olarak görev yaptım.

2013-2017 yıllarında Rize, Recep Tayyip Erdoğan Tıp Fakültesi'nde, İç Hastalıkları ihtisası yaptım.

9. KAYNAKLAR

1. **Gönen M S**, TEMD. Adrenal ve Gonadal Hastalıklar Kılavuzu, ed. Ş.E. Bolu. **2015**, Ankara. 217.
2. **Grumbach, M.M.**, et al., Management of the clinically inapparent adrenal mass (“incidentaloma”). *Annals of internal medicine*, **2003**. 138(5): p. 424-429.
3. **Stewart, P.M.**, The Adrenal Cortex, in *Williams Textbook of Endocrinology*, S. Melmed, Editor. **2016**, Elsevier: Canada. p. 490-555.
4. **Tuğral B**, Onkolojik F-18 FDG PET/BT’de saptanan sürrenal bez lezyonlarının retrospektif değerlendirilmesi, , in *Nükleer Tıp ABD*. **2014**, Ege Üniversitesi: İzmir. p. 72.
5. **Akın, Ş.**, Adrenal İnsidentaloma Vakalarının Retrospektif Analizi, in *Endokrinoloji*. **2014**, Hacettepe Üniversitesi.
6. **Mellatdoust, S.**, Sürrenal kitlelerin ayırıcı tanısında difüzyon ağırlıklı MR görüntülemenin tanısal etkinliği, in *Radyoloji ABD*. **2010**, Marmara Üniversitesi: İstanbul.
7. **Kebebew, E.**, Operative Strategies for Adrenalectomy, in *Surgical Endocrinology*, G.M. Doherty, Editor. **2001**: USA. p. 273-288.
8. **Standring, S.**, *Gray's Anatomy*. **2014**, Curcill
9. **Arıncı, K.**, *Anatomi*. 2014: Güneş Tıp Kitabevleri.
10. **Junqueira, L.C.**, *Basic Histology Text and Atlas*. **2005**: The McGraw-Hill
11. **Kumar, V.**, *Temel Patoloji*. 2 ed. **1995**, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.
12. **Young Jr, W.F.**, Endocrine Hypertension, in *Williams Textbook of Endocrinology*, S. Melmed, Editor. 2016, Elsevier: Canada. p. 556-588.
13. **Andrew A**, The APUD concept: where has it led us? *British medical bulletin*, 1982. 38(3): p. 221-226.
14. **Young Jr, W.F.**, The incidentally discovered adrenal mass. *New England Journal of Medicine*, **2007**. 356(6): p. 601-610.
15. **Terzolo, M.**, et al., AME position statement on adrenal incidentaloma. *European Journal of Endocrinology*, 2011. 164(6): p. 851-870.
16. **Cawood, T.J., et al.**, Recommended evaluation of adrenal incidentalomas is costly, has high false-positive rates and confers a risk of fatal cancer that is

similar to the risk of the adrenal lesion becoming malignant; time for a rethink? *Eur J Endocrinol*, **2009**. 161(4): p. 513-27.

17. **Tauchmanová, L., et al.**, Patients with subclinical Cushing's syndrome due to adrenal adenoma have increased cardiovascular risk. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **2002**. 87(11): p. 4872-4878.
18. **Erbil, Y., et al.**, Evaluation of the cardiovascular risk in patients with subclinical Cushing syndrome before and after surgery. *World journal of surgery*, **2006**. 30(9): p. 1665-1671.
19. **Young, W.F., Jr.**, Management approaches to adrenal incidentalomas. A view from Rochester, Minnesota. *Endocrinol Metab Clin North Am*, **2000**. 29(1): p. 159-85, x.
20. **Zeiger, M.A., et al.**, 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(5): p. 450-3.
21. **Terzolo, M., et al.**, Management of adrenal incidentalomas. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, **2007**. 115(3): p. 166-70.
22. **Mantero, F., et al.**, A survey on adrenal incidentaloma in Italy 1. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **2000**. 85(2): p. 637-644.
23. **Obara, T., et al.**, Risk factors associated with postoperative persistent hypertension in patients with primary aldosteronism. *Surgery*, **1992**. 112(6): p. 987-993.
24. **Cawood, T., et al.**, Recommended evaluation of adrenal incidentalomas is costly, has high false-positive rates and confers a risk of fatal cancer that is similar to the risk of the adrenal lesion becoming malignant; time for a rethink? *European Journal of Endocrinology*, **2009**. 161(4): p. 513-527.
25. **Motta-Ramirez, G.A., et al.**, Comparison of CT findings in symptomatic and incidentally discovered pheochromocytomas. *American Journal of Roentgenology*, **2005**. 185(3): p. 684-688.
26. **Kopetschke, R., et al.**, Frequent incidental discovery of pheochromocytoma: data from a German cohort of 201 pheochromocytoma. *European Journal of Endocrinology*, **2009**. 161(2): p. 355-361.
27. **Lenders, J.W., et al.**, Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best? *Jama*, **2002**. 287(11): p. 1427-1434.
28. **Sawka, A.M., et al.**, A comparison of biochemical tests for pheochromocytoma: measurement of fractionated plasma metanephrines

compared with the combination of 24-hour urinary metanephrines and catecholamines. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **2003**. 88(2): p. 553-558.

29. **Nieman, L.K.**, Approach to the patient with an adrenal incidentaloma. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **2010**. 95(9): p. 4106-4113.
30. **Angeli, A., et al.**, Adrenal incidentaloma: an overview of clinical and epidemiological data from the National Italian Study Group. *Hormones*, **1997**. 47(4-6): p. 279-283.
31. **Fishman, E.K., et al.**, Primary adrenocortical carcinoma: CT evaluation with clinical correlation. *American Journal of Roentgenology*, **1987**. 148(3): p. 531-535.
32. **Henley, D.J., et al.**, Adrenal cortical carcinoma--a continuing challenge. *Surgery*, **1983**. 94(6): p. 926-931.
33. **Dunnick, N.R. and M. Korobkin**, Imaging of adrenal incidentalomas: current status. *AJR Am J Roentgenol*, **2002**. 179(3): p. 559-68.
34. **Young Jr, W.F.**, Conventional imaging in adrenocortical carcinoma: update and perspectives. *Hormones and Cancer*, **2011**. 2(6): p. 341-347.
35. **Angeli, A., et al.**, Adrenal incidentalomas and subclinical Cushing's syndrome: is there evidence for glucocorticoid-induced osteoporosis? *Front Horm Res*, **2002**. 30: p. 73-85.
36. **Groussin, L., et al.**, 18F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography for the diagnosis of adrenocortical tumors: a prospective study in 77 operated patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **2009**. 94(5): p. 1713-1722.
37. **Lee, M.J., et al.**, Benign and malignant adrenal masses: CT distinction with attenuation coefficients, size, and observer analysis. *Radiology*, **1991**. 179(2): p. 415-418.
38. **Korobkin, M., et al.**, Adrenal adenomas: relationship between histologic lipid and CT and MR findings. *Radiology*, **1996**. 200(3): p. 743-747.
39. **Boland, G., et al.**, Characterization of adrenal masses using unenhanced CT: an analysis of the CT literature. *AJR. American journal of roentgenology*, **1998**. 171(1): p. 201-204.
40. **Hamrahian, A.H., et al.**, Clinical utility of noncontrast computed tomography attenuation value (hounsfield units) to differentiate adrenal adenomas/hyperplasias from nonadenomas: Cleveland Clinic experience. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **2005**. 90(2): p. 871-877.

41. **Pena, C.S., et al.**, Characterization of Indeterminate (Lipid-poor) Adrenal Masses: Use of Washout Characteristics at Contrast-enhanced CT 1. *Radiology*, **2000**. 217(3): p. 798-802.
42. **Baid, S.K., et al.**, Brief communication: radiographic contrast infusion and catecholamine release in patients with pheochromocytoma. *Annals of internal medicine*, **2009**. 150(1): p. 27-32.
43. **Müller, N.**, Computed tomography and magnetic resonance imaging: past, present and future. *European Respiratory Journal*, **2002**. 19(35 suppl): p. 3s-12s.
44. **Bravo, E.L.**, Evolving concepts in the pathophysiology, diagnosis, and treatment of pheochromocytoma. *Endocrine Reviews*, **1994**. 15(3): p. 356-368.
45. **Outwater, E.K., et al.**, Adrenal masses: correlation between CT attenuation value and chemical shift ratio at MR imaging with in-phase and opposed-phase sequences. *Radiology*, **1996**. 200(3): p. 749-752.
46. **Prando, A.**, Utility of diffusion-weighted MRI in characterization of adrenal lesions. *International braz j urol*, **2010**. 36(2): p. 230-230.
47. **Yusufoğlu, B.**, Peritoneal Metastazların Saptanmasında F-18 FDG PET/BT'nin Rolü: Retrospektif Ön Sonuçlar, in *Nükleer TIP*. **2012**, Ege Üniversitesi. p. 40-59.
48. **Lynch, T.B.**, *PET/Ct in Clinical Practice*. **2007**, London: Springer.
49. **Çınaral, F.**, FDG PET/BT Görüntüleme de İnsidental Fokal Tiroid Uptake'nin Değerlendirilmesi **2009**, İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi.
50. **Warburg, O.**, *The metabolism of tumors*. New York: RR Smith. **1931**, Inc.
51. **Higashi, K., A.C. Clavo, and R.L. Wahl**, In Vitro Assessment of 2-Fluoro-Deoxy-D-Glucose, L-Methionine and Thymidine as Agents to Monitor the Early Response of a Human Adenocarcinoma Cell Line to Therapy. *Journal of Nuclear Medicine*, 1993. 34: p. 773-773.
52. **Pentheroudakis G, P.N.**, in *Metastatic carcinomas of unknown origin*, Wick MR, Editor. 2008, Demos Medical Publishing: New York. p. 165-175.
53. **Scott Jr, H.W., N.N. Abumrad, and D.N. Orth**, Tumors of the adrenal cortex and Cushing's syndrome. *Annals of surgery*, **1985**. 201(5): p. 586.
54. **Gruhn, J.G.G., V.E.**, The adrenal glands, in *Anderson's Pathology*, J.M. Kissane, Editor. **1990**, The CV Mosby Co.: Philadelphia. p. 1580.

55. **Rosai, J.**, Ackerman's Surgical Pathology. 7 ed. **1989**, Washington: The CV Mosby Co.
56. **Russel R P, M.A.T., Richter E D.**, Adrenal cortical adenomas and hypertension: a clinical pathologic analysis of 690 cases with matched controls and a review of the literature. *Medicine*, **1972**. 51(3): p. 211-225.
57. **Jarabak, J. and K. Rice**, Metastatic adrenal cortical carcinoma: prolonged regression with mitotane therapy. *JAMA*, **1981**. 246(15): p. 1706-1707.
58. **Abrams, H., et al.**, Computed tomography versus ultrasound of the adrenal gland: a prospective study. *Radiology*, **1982**. 143(1): p. 121-128.
59. **Dunnick, N.**, Hanson lecture. Adrenal imaging: current status. *AJR. American journal of roentgenology*, **1990**. 154(5): p. 927-936.
60. **McNicholas, M., et al.**, An imaging algorithm for the differential diagnosis of adrenal adenomas and metastases. *AJR. American journal of roentgenology*, **1995**. 165(6): p. 1453-1459.
61. **Lam, K.Y. and C.Y. Lo**, Metastatic tumours of the adrenal glands: a 30-year experience in a teaching hospital. *Clinical endocrinology*, **2002**. 56(1): p. 95-101.
62. **Young Jr, W.F.** The Adrenal Incidentaloma. [Upto Date] 2016 25.Feb.**2016**.
63. **Launay, N., et al.**, Value of 18-F-FDG PET/CT and CT in the Diagnosis of Indeterminate Adrenal Masses. *International journal of endocrinology*, **2015**. 2015.
64. **Metser, U., et al.**, 18F-FDG PET/CT in the evaluation of adrenal masses. *Journal of Nuclear Medicine*, **2006**. 47(1): p. 32-37.
65. **Tung, G.A., et al.**, Adrenal cysts: imaging and percutaneous aspiration. *Radiology*, **1989**. 173(1): p. 107-110.
66. **Cheema, P., R. Cartagena, and W. Staubitz**, Adrenal cysts: diagnosis and treatment. *The Journal of urology*, **1981**. 126(3): p. 396-399.
67. **Vezina, C., et al.**, Cystic lesions of the adrenals: diagnosis and management. *Journal of the Canadian Association of Radiologists*, **1984**. 35(2): p. 107-112.
68. **Brownlie, K. and L. Kreel**, Computer assisted tomography of normal suprarenal glands. *Journal of computer assisted tomography*, **1978**. 2(1): p. 1-10.
69. **Kanj, H.A., et al.**, Bilateral adrenal myelolipomas with Cushing's syndrome. *JAMA*, **1988**. 259(20): p. 3034-3036.

70. **Musante, F., et al.**, Myelolipoma of the adrenal gland: sonographic and CT features. *American Journal of Roentgenology*, **1988**. 151(5): p. 961-964.
71. **Vick, C.W., et al.**, Adrenal myelolipoma: CT and ultrasound findings. *Urologic radiology*, **1984**. 6(1): p. 7-13.
72. **Kuczyk, M., G. Wegener, and U. Jonas**, The therapeutic value of adrenalectomy in case of solitary metastatic spread originating from primary renal cell cancer. *European urology*, **2005**. 48(2): p. 252-257.
73. **Yun, M., et al.**, 18F-FDG PET in characterizing adrenal lesions detected on CT or MRI. *Journal of Nuclear Medicine*, **2001**. 42(12): p. 1795-1799.
74. **Blake, M.A., et al.**, Adrenal Lesions: Characterization with Fused PET/CT Image in Patients with Proved or Suspected Malignancy—Initial Experience 1. *Radiology*, **2006**. 238(3): p. 970-977.
75. **Young, W.F.** The Adrenal Incidentaloma. UpToDate 2015 Jan 2015 [cited **2015**; Available from: www.uptodate.com.
76. **Boland, G.W., et al.**, Indeterminate adrenal mass in patients with cancer: evaluation at PET with 2-[F-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose. *Radiology*, **1995**. 194(1): p. 131-134.
77. **Boland, G.W., et al.**, Incidental adrenal lesions: principles, techniques, and algorithms for imaging characterization 1. *Radiology*, **2008**. 249(3): p. 756-775.
78. **Watanabe, H., et al.**, Adrenal-to-liver SUV ratio is the best parameter for differentiation of adrenal metastases from adenomas using 18F-FDG PET/CT. *Annals of nuclear medicine*, **2013**. 27(7): p. 648-653.
79. **Vikram, R., et al.**, Utility of PET/CT in differentiating benign from malignant adrenal nodules in patients with cancer. *American Journal of Roentgenology*, **2008**. 191(5): p. 1545-1551.
80. **Barnett, C.C., et al.**, Limitations of size as a criterion in the evaluation of adrenal tumors. *Surgery*, **2000**. 128(6): p. 973-983.
81. **Tsushima, Y., A. Takahashi-Taketomi, and K. Endo**, Diagnostic utility of diffusion-weighted MR imaging and apparent diffusion coefficient value for the diagnosis of adrenal tumors. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, **2009**. 29(1): p. 112-117.