



# Adrenal incidentaloma in adults — management recommendations by the Polish Society of Endocrinology

Przypadkowo wykryty guz nadnercza (incydentaloma) u dorosłych — zasady postępowania rekomendowane przez Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne

**Tomasz Bednarczuk<sup>1</sup>, Marek Bolanowski<sup>2</sup>, Krzysztof Sworcza<sup>3</sup>, Barbara Górnicka<sup>4</sup>, Andrzej Cieszanowski<sup>5</sup>, Maciej Otto<sup>6</sup>, Urszula Ambroziak<sup>1</sup>, Janusz Pachucki<sup>1</sup>, Eliza Kubicka<sup>2</sup>, Anna Babińska<sup>3</sup>, Łukasz Koperski<sup>4</sup>, Andrzej Januszewicz<sup>7</sup>, Aleksander Prejbisz<sup>7</sup>, Maria Górska<sup>8</sup>, Barbara Jarzab<sup>9</sup>, Alicja Hubalewska-Dydejczyk<sup>10</sup>, Piotr Glinicki<sup>11</sup>, Marek Ruchała<sup>12</sup>, Anna Kasperlik-Zaluska<sup>11</sup>**

<sup>1</sup>Department of Internal Medicine and Endocrinology, Medical University of Warsaw, Poland

<sup>2</sup>Department of Endocrinology, Diabetes, and Isotope Therapy, Wrocław Medical University, Poland

<sup>3</sup>Department of Endocrinology and Internal Medicine, Medical University of Gdańsk, Poland

<sup>4</sup>Department of Pathology, Medical University of Warsaw, Poland

<sup>5</sup>2<sup>nd</sup> Department of Radiology, Medical University of Warsaw, Poland

<sup>6</sup>Department of General, Vascular, and Transplant Surgery, Medical University of Warsaw, Poland

<sup>7</sup>Department of Hypertension, Institute of Cardiology, Warsaw, Poland

<sup>8</sup>Department of Endocrinology, Diabetology, and Internal Medicine, Medical University of Białystok, Poland

<sup>9</sup>Maria Skłodowska-Curie Memorial Cancer Centre and Institute of Oncology, Nuclear Medicine and Endocrine Oncology Department, Gliwice Branch, Gliwice, Poland

<sup>10</sup>Department of Endocrinology, Jagiellonian University, Cracow, Poland

<sup>11</sup>Department of Endocrinology, Centre of Postgraduate Medical Education, Bielanski Hospital, Warsaw, Poland

<sup>12</sup>Department of Endocrinology, Metabolism, and Internal Medicine University of Medical Sciences, Poznań, Poland

## Abstract

**Introduction:** A wide use of imaging techniques results in more frequent diagnosis of adrenal incidentaloma.

**Aim:** To analyse the current state of knowledge on adrenal incidentaloma in adults in order to prepare practical management recommendations.

**Methods:** Following a discussion, the Polish Society of Endocrinology expert working group have analysed the available data and summarised the analysis results in the form of recommendations.

**Imaging and hormonal assessment:** Unenhanced adrenal computed tomography (CT) may be recommended as an initial assessment examination helpful in the differentiation between adenomas and “non-adenomatous” lesions. In the case of density > 10 Hounsfield units, CT with contrast medium washout assessment or MRI are recommended. However, in all patients with adrenal incidentaloma, hormonal assessment is recommended in order to exclude pheochromocytoma and hypercortisolism, notwithstanding the clinical picture or concomitant diseases. In addition, examination to exclude primary hyperaldosteronism is suggested in patients with diagnosed hypertension or hypokalaemia.

**Treatment:** Surgical treatment should be recommended in patients with adrenal incidentaloma, where imaging examinations suggest a malignant lesion (oncological indication) or with confirmed hormonal activity (endocrinological indication). The basis of the surgical treatment is laparoscopic adrenalectomy. Patients with suspected pheochromocytoma must be pharmacologically prepared prior to surgery. In patients not qualified for surgery, control examinations (imaging and laboratory tests) should be established individually, taking into consideration such features as the size, image, and growth dynamics of the tumour, clinical symptoms, hormonal tests results, and concomitant diseases. (*Endokrynol Pol* 2016; 67 (2): 234–258)

**Key words:** adrenal incidentaloma; adrenocortical carcinoma; pheochromocytoma; Cushing syndrome; hypercortisolism; management guidelines

## Streszczenie

**Wstęp:** Szerokie zastosowanie badań obrazowych klatki piersiowej i jamy brzusznej skutkuje coraz częstszym przypadkowym rozpoznawaniem zmian w nadnerczach.

**Cel:** Celem pracy była analiza dostępnej wiedzy dotyczącej postępowania w incydentaloma nadnerczy u dorosłych w celu przygotowania praktycznych zaleceń.

**Sposób przygotowania:** Grupa robocza stworzona z ekspertów zgromadzonych w Polskim Towarzystwie Endokrynologicznym przeanalizowała jakość dostępnych danych i po dyskusji podsumowała wyniki analizy w postaci przygotowanych zaleceń.

**Ocena obrazowa i hormonalna:** Jednofazowa tomografia komputerowa (CT) nadnerczy może być zalecana jako badanie w początkowej ocenie zmiany pozwalające odróżnić gruczolaki od innych zmian nie będących gruczolakami („nie-gruczolaki”). W przypadku gęstości zmiany > 10 jednostek Hounsfielda zaleca się wykonanie badania CT z oceną wyplukiwania środka cieniującego lub rezonansu magne-



prof. Tomasz Bednarczuk M.D., Department of Internal Medicine and Endocrinology, Medical University of Warsaw, Banacha St. 1A, 02-097 Warsaw, Poland, phone: +48 22 599 29 75, fax: +48 22 599 19 75, e-mail: tbednarczuk@wum.edu.pl

tycznego. U wszystkich chorych z incydentaloma nadnerczy, niezależnie od obrazu klinicznego oraz chorób współistniejących, zaleca się ocenę hormonalną w kierunku guza chromochłonnego oraz hiperkortyzolemii. Badania w kierunku pierwotnego hiperaldosteronizmu są wskazane u pacjentów z rozpoznaniem nadciśnieniem tętniczym lub hipokaliemią.

**Leczenie:** Leczenie operacyjne powinno być zastosowane u chorych z incydentaloma nadnercza o charakterystyce obrazowej mogącej odpowiadać nowotworom złośliwym (wskazania onkologiczne) lub potwierdzonej czynności hormonalnej (wskazania endokrynologiczne). Podstawową metodą leczenia operacyjnego jest laparoskopowa adrenalektomia. Pacjenci z podejrzeniem guza chromochłonnego bezwzględnie wymagają przygotowania farmakologicznego do operacji. U chorych niezakwalifikowanych do operacji, badania kontrolne (obrazowe i laboratoryjne), należy ustalać indywidualnie, biorąc pod uwagę, między innymi wielkość, obraz i dynamikę wzrostu guza, objawy kliniczne, wyniki badań hormonalnych oraz choroby współistniejące. (*Endokrynol Pol 2016; 67 (2): 234–258*)

**Słowa kluczowe:** incydentaloma nadnercza; rak kory nadnerczy; pheochromocytoma; zespół Cushinga; hiperkortyzolemia; zalecenia postępowania

## I. The basic goals in the diagnosis and treatment of adrenal incidentaloma

An adrenal incidentaloma is a previously unsuspected adrenal mass with a diameter  $\geq 1$  cm discovered on chest or abdomen imaging examination [1–4]. Every suspicion of an adrenal lesion observed during ultrasound (US) must be confirmed by computed tomography (CT) or magnetic resonance imaging (MRI). There are no reliable or absolute standards concerning adrenal thickness, although it is safe to assume that adrenal thickness in the transverse axis  $> 1$  cm is abnormal. Nevertheless, the thickness of the normal adrenal, especially in the adrenal branches junction, may be larger; therefore, confirmation of lesions  $< 1$  cm may be difficult.

Wide use of imaging techniques results in more frequent diagnosis of adrenal lesions, which affects 4% of middle-aged patients and increases to over 10% in the elderly.

Adrenal lesions can be classified as benign or malignant, they may be hormonally active or inactive, as well as unilateral or bilateral (Table I). However, the majority of cases (about 80%) are constituted by benign adenomas or nodular adrenocortical hyperplasia. The incidence of adrenocortical carcinoma (ACC) is estimated at about 5%, pheochromocytoma constitutes about 5%, and metastases about 2% (*please refer to the subdivision concerning histopathological examination*).

For diagnostic and therapeutic purposes, in patients with incidentaloma, two major goals should be set forward:

- **The diagnosis of all ACC cases.** ACC is a rare malignant carcinoma, with a strong tendency for local invasion and distant metastases. The prognosis in ACC is poor (five-year survival  $< 50\%$ ), with limited therapeutic options [5–6]. Thus, early diagnosis and radical surgical treatment are crucial.
- **The diagnosis of all hormonally active tumours.** Failure to diagnose tumours secreting catecholamine, cortisol, and aldosterone may lead to life threatening or chronic complications.

In order to achieve the aforementioned goals, it is necessary to analyse both the clinical picture and additional examination results based on laboratory tests and imaging [7–9].

## II. Which imaging examinations should be performed in adrenal incidentaloma patients?

The main goal of imaging examinations is the differentiation between adenomas and “non-adenomas” which require further diagnostic steps for ACC, adrenal metastases, or pheochromocytoma. The basic imaging examinations include [10–12]:

### 1. Unenhanced adrenal CT

- First-line imaging examination in adrenal tumour diagnostics may be unenhanced high-resolution CT (layers  $< 3$  mm). Its advantage is low price, short duration, and no necessity to use a contrast medium. However, in some cases it is necessary to perform further imaging examinations.
- On the basis of an unenhanced CT it is possible to assess such tumour features as the size (additionally, in further tests it is possible to assess its growth dynamics), shape, radiation attenuation coefficient (in Hounsfield units [HU]), and structure homogeneity (including calcifications, necrotic areas).
- The basic examination interpretation: values smaller or equal to  $+10$  HU represent a high lipid content and are typical for adenomas (sensitivity 71%, specificity 98%). In such cases, further imaging tests are usually not necessary. If the values exceed 30 HU it may suggest a pheochromocytoma or a malignant tumour (ACC or adrenal metastases). In contrast, lesions with a radiation attenuation coefficient between 11 and 30 HU are ambiguous; thus, in the differential diagnosis lipid-poor adenomas must be taken into account. Furthermore, lesions with a radiation attenuation coefficient  $< -20$  HU are characteristic for myelolipomas.

**Table I. Adrenal incidentaloma in adults**

Malignant tumours	Benign Lesions
<b>1. Hormonally active tumours</b>	
— adrenocortical carcinoma <sup>#</sup>	— adenoma secreting <sup>#</sup> : cortisol <sup>#</sup> aldosterone or androgens
— malignant pheochromocytoma	— pheochromocytoma <sup>#</sup> — micro- and macronodular adrenal hyperplasia* — congenital adrenal hyperplasia*
<b>2. Hormonally inactive tumours</b>	
— adrenocortical carcinoma	— non-secretory adenomas <sup>#</sup>
— adrenal metastases*, <sup>#</sup>	— other benign tumours (e.g. myelolipoma, angioma)
— lymphoma	— inflammatory tumours (e.g. tuberculoma)* — granulomas (e.g. sarcoidosis)* — other (e.g. cysts, haematoma)

\*Frequently bilateral; <sup>#</sup>the most common causes of tumours

## 2. Adrenal CT — examination with contrast medium administration (washout assessment)

- In numerous health centres it constitutes a first-line examination in adrenal tumour diagnosis. It is also performed when the unenhanced CT is ambiguous in terms of the tumour nature (adenoma or “non-adenoma”), primary localisation (e.g. liver hilar tumour, pancreatic tumours), and infiltration of the surrounding tissues.
- Adrenal CT with radiation attenuation evaluation is performed prior to contrast medium administration, in the first minute (enhancement assessment), as well as in the 10<sup>th</sup> or 15<sup>th</sup> minute after contrast administration (washout assessment).
- In comparison to unenhanced CT, on the basis of this examination it is possible to assess the absolute and relative washout values (Table II) features of the surrounding tissues infiltration, as well as the presence of liver metastases.
- Basic interpretation: adenomas are characterised by faster washout – the attenuation coefficient returns quickly to basic values:
  - after 10 minutes, the absolute washout  $\geq 50\%$  (sensitivity 71–100%, specificity 80–98%), relative washout  $\geq 40\%$  (sensitivity 77–98%, specificity 94–100%);
  - after 15 minutes, the absolute washout  $\geq 60\%$  (sensitivity 86–88%, specificity 92–96%), relative washout  $\geq 40\%$  (sensitivity 96%, specificity 100%).
 The method allows us to distinguish lipid-poor adenomas from other adrenal tumours in some of cases. In the case of malignant tumours (ACC, metastases),

**Table II. Absolute and relative contrast medium washout in adrenal tumour CT**

Parameter	Formula
Absolute contrast medium washout (more frequent)	$\frac{D1' - (D10' \text{ or } D15')}{D1' - D0} \times 100$
Relative contrast medium washout	$\frac{D1' - (D10' \text{ or } D15')}{D1'} \times 100$

D0 — density (HU) prior to contrast medium administration; D1' — density (HU) 1 minute after contrast medium administration; D10' — density (HU) 10 minutes after contrast medium administration; D15' — density (HU) 15 minutes after contrast medium administration

the attenuation coefficient remains elevated. However, pheochromocytoma may present various washout characteristics. Haematomas and cysts show a characteristic lack of density increase after contrast medium administration.

## 3. Adrenal MRI (most frequently without contrast medium)

- It is performed when unenhanced adrenal CT is ambiguous in terms of the tumour character. Additionally, this examination is recommended if iodine-containing contrast medium administration is contraindicated (allergies to iodine contrast mediums, renal failure, hyperthyroidism). What is more, MRI without contrast medium is the method of choice in adrenal tumours during pregnancy. In fact, adrenal MRI is characterised by high sensitivity in the diagnosis of lipid-poor adenomas (90%).
- Adrenal tumour MRI differentiation is based on chemical shift, where it is possible to obtain in-

phase and out-of-phase images. They allow for the assessment of lipid content in the adrenal tumours with higher sensitivity than unenhanced CT. In out-of-phase images a decrease in signal intensity is observed (as compared to in-phase pictures) in the lipid containing lesions (adenoma, hyperplasia), thus making the lesions hypointense. However, signal intensity in tumours not containing lipids does not change (metastases, pheochromocytomas, ACC).

- Basic interpretation: adenoma and adrenocortical hyperplasia are characterised by a significant decrease of signal intensity in the out-of-phase. In fact, in the majority of cases, visual assessment (qualitative) allows us to distinguish lipid-containing tumours from other lesions. The signal Intensity index (SI index) calculated according to the formula:  $[(SI \text{ in phase} - SI \text{ in out-of-phase}) / SI \text{ in phase}] \times 100\%$  is employed when the visual assessment of the signal intensity decrease is ambiguous; values above 16% indicate adenoma. Pheochromocytoma present increased signal intensity in comparison to the liver and spleen in  $T_2$ -weighted images; however, it is true only in 70% of cases. Similar images are observed also in some adrenal metastases. In fact, myelolipomas are easy to diagnose in MRI (in fat-saturation sequences) due to the presence of the adipose tissue, but it frequently does not show a signal decrease in out-of-phase images.

Complementary imaging tests include:

- abdominal cavity ultrasound — the main indication is the lesion size monitoring in cases where the lesion is visible in the US image [13];
- $^{123}\text{I}$ -MIBG scintigraphy (or  $^{131}\text{I}$ -MIBG scintigraphy, metaiodobenzylguanidine scintigraphy) performed in the diagnosis of pheochromocytoma;
- Positron Emission Tomography (PET) using F-fluorodeoxyglucose (FDG) — increased uptake suggests malignant tumours (ACC, metastases). False negative results may be however obtained in renal cell cancer metastases or low-grade lymphoma;
- Iodine cholesterol scintigraphy — the major indication is ACTH-independent hypercortisolism in patients with bilateral adrenal tumours qualified for surgery (please refer also to “Examinations for primary hyperaldosteronism”).

#### 4. Adrenal biopsy

Indications for adrenal biopsy are very limited. In fact, this examination may be considered in selected patients with suspected adrenal metastases of an unknown primary localisation, lymphoma, or adrenal tuberculosis if the diagnosis would change the course of treatment. A suspected pheochromocytoma or ACC constitute contraindication for biopsy.

Basic interpretation of imaging examination results is shown in Table III. It is vital to bear in mind that in spite of the huge progress in imaging examinations, in a number of cases the diagnosis of “non-adenomatous” lesions is possible only after surgery, in the course of histopathological tests [14, 15].

### III. Which hormonal tests should be performed in patients with adrenal incidentaloma?

Irrespective of the clinical picture or concomitant diseases, all patients with adrenal incidentaloma should be assessed in terms of pheochromocytoma, as well as hypercortisolism [7, 9, 17–19]. Tests towards hyperaldosteronism are indicated in patients with hypertension or hypokalaemia [7, 9, 18]. Hormonal testing is usually not necessary in cases of a myelolipoma.

#### 1. Tests for hypercortisolism

Although incidentaloma is a lesion found incidentally, it is vital to draw attention to the clinical manifestations that may accompany increased glucocorticoid secretion. Cushing’s syndrome confirmation requires the presentation of increased, autonomic cortisol secretion in two tests assessing the function of adrenocorticotrophic axis. Basic screening tests in the diagnosis of hypercortisolism comprise:

- Overnight dexamethasone suppression test (fasting cortisol serum concentration assessment, between 8–9 a.m. after oral 1 mg dexamethasone administration at 11 p.m. the previous day). Basic interpretation: cortisol concentration below  $1.8 \mu\text{g/dL}$  ( $50 \text{ nmol/L}$ ) excludes hypercortisolism (sensitivity > 95%, specificity 80%). On the other hand, a cortisol concentration higher than  $5 \mu\text{g/dL}$  ( $140 \text{ nmol/L}$ ) indicates Cushing’s syndrome (sensitivity 80%, specificity 95%). Thus, in incidentaloma diagnosis, an intermediate cutoff point is employed equal to  $3.4 \mu\text{g/dL}$  ( $94 \text{ nmol/L}$ ), characterised by 97% sensitivity and 88% specificity in the diagnosis of Cushing’s syndrome (refer to subclinical hypercortisolism). Moreover, in interpretation of dexamethasone suppression test, it is possible to obtain both false positive results, in the course of depression, alcoholism, anorexia nervosa, stress, renal failure, the administration of oestrogen, tamoxifen, carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, pioglitazone, and rifampicin, as well as false negative results, in nephrotic syndrome, administration of itraconazole, diltiazem, and fluoxetine [18, 20].
- Urinary free cortisol — increased excretion of free cortisol in 24-hour urine collection 1.5 times above



**Table III.** Characteristic features of adrenal tumours in imaging examinations

	<b>Adenoma</b>	<b>Cancer</b>	<b>Pheochromocytoma</b>	<b>Metastasis</b>
Size	Usually < 4 cm	Usually > 4 cm	No rule	No rule
Shape	Round/circular	Irregular	Round/circular	Irregular or Round/circular
Separation from the surrounding tissue	Sharp	Blurred or sharp	Sharp	Blurred or sharp
Structure	Homogenous	Inhomogeneous (necrotic areas, calcifications)	Inhomogeneous in larger tumours	Homogenous (small tumours) or inhomogeneous (larger tumours)
Unenhanced CT density	≤ 10 HU	> 10 HU (usually > 30)	> 10 HU (usually > 30)	> 10 HU (usually > 30)
Contrast washout*	≥ 50% in 10 <sup>th</sup> minute	< 50% in 10 <sup>th</sup> minute	Usually < 50% in 10 <sup>th</sup> minute	< 50% in 10 <sup>th</sup> minute
Lipid content in MRI	Definite	Lack or scant	Lack	Lack
Growth of the tumour	Stable or slow (< 0.5 cm/year)	fast (> 2 cm/year) or very fast	Frequently slow (0.5–1 cm/year)	No rule, usually fast

\*Absolute contrast medium washout; on the basis of [16]

the upper limit established for a given laboratory indicates Cushing's syndrome [17].

- Late-night cortisol serum concentration (11 p.m. or 12 p.m.) above 5.4 µg/dL (140 nmol/L) indicates Cushing's syndrome (sensitivity 97%, specificity 88%). However, the disadvantage of this method is the necessity of patient hospitalisation. Late-night salivary cortisol tests are also available in Poland. However, depending on the method, reference values must be established in given laboratories.

If the screening test results are abnormal, further diagnosis in the referral centres is necessary in order to confirm the diagnosis and establish the aetiology of hypercortisolism (ACTH-dependent or ACTH-independent Cushing's syndrome).

The diagnosis of ACTH-independent, subclinical hypercortisolism remains controversial because the diagnostic criteria have not been clearly established [21]. If subclinical hypercortisolism is suspected, it is vital to consider the clinical picture (e.g. osteoporosis, visceral obesity, hypertension, diabetes) as well as the following results of additional tests (frequently 2–3 or 3–4 criteria are provided):

- 1 mg dexamethasone suppression test ≥ 3.4 µg/dL;
- morning ACTH < 5 pg/mL;
- urinary free cortisol above the upper limit;
- cortisol 11:00 p.m.–12:00 p.m. ≥ 5.4 µg/dL;
- other described criteria are as follows: decreased dehydroepiandrosterone sulphate (DHEA-S) concentration, lack of ACTH stimulation following CRH administration, the development of postoperative adrenocortical insufficiency, postoperative improvement in clinical manifestations, autonomic glucocorticoid secretion in iodocholesterol scintigraphy.

## 2. Tests for pheochromocytoma

Patients with incidentally found pheochromocytoma in most cases (57%) either do not present with hypertension or it is mild or moderate in character. Moreover, patients usually do not show excessive stimulation of the adrenergic system. Thus the symptom triad: diaphoresis, headache, and palpitations was present in 10% of patients diagnosed with pheochromocytoma [4].

Recommended screening tests in the diagnosis of pheochromocytoma are:

- urinary fractionated metanephrines (sensitivity and specificity depends on the method employed, although the golden standard is high-performance liquid chromatography [HPLC] where sensitivity is 95% and specificity 86%) or
- plasma free metanephrines concentration (with the use of HPLC, sensitivity 96%, specificity 89%) [7, 22–24].

Unfortunately, in Poland the abovementioned tests are available in few referral centres. Although measuring of urine unfractionated metanephrines constitutes one of the most frequently performed tests in Poland, it is no longer recommended in the diagnosis of pheochromocytoma. Nevertheless, the low price and high sensitivity stemming from careful labelling makes this test useful especially in cases of symptomatic pheochromocytoma or those larger than 2 cm [25].

Another valuable test may be assessing serum or plasma chromogranin A concentrations (sensitivity > 85%, specificity > 90%) [26–28], although there is the possibility of obtaining false positive results in the following cases: if the patient was treated with proton pump inhibitors or H<sub>2</sub> receptor blockers, has concomitant neuroendocrine tumours (such as carci-

**Table IV.** Medications that can affect the ARR and the recommended time of their discontinuation prior to the test [7, 18, 29]

Medication group	Influence on			Discontinuation time prior to the tests
	PRA	Aldo	ARR	
ACEI/ATRI	↑↑	↓	↓	2 weeks
Progestogens	↑↑	↑	↓	4 weeks
Diuretics/spironolactone/eplerenone	↑↑	↑	↓	4 weeks

PRA — plasma renin activity; Aldo — aldosterone; ARR — aldosterone/plasma renin activity ratio; ACEI — angiotensin-converting-enzyme inhibitors; ATRI — angiotensin receptor inhibitors

noid, gastrinoma, or glucagonoma), prostate cancer, with high levels of IgM rheumatoid factors, or some inflammatory diseases of the gastrointestinal tract (type A atrophic gastritis).

If pheochromocytoma is suspected on the basis of the clinical picture, imaging, or laboratory tests, the patient should be referred to a specialised centre. Moreover, in patients diagnosed with pheochromocytoma, it is vital to test for genetic mutations that have been demonstrated to be related with the development of pheochromocytoma.

### 3. Tests for primary hyperaldosteronism

The screening test for primary hyperaldosteronism is aldosterone-renin ratio (ARR) based on the ratio of aldosterone (ng/dL) and plasma renin activity (ng/mL/h) or renin concentration measured in the morning, two hours after upright standing, taken while sitting. Basic interpretation: in order to diagnose primary hyperaldosteronism ARR should be > 30, and aldosterone concentration should be above 10–15 ng/dL [29, 30]. When interpreting ARR it is necessary to take into consideration the influence of any taken medications (Table IV). Prior to the planned diagnostic procedures, potassium deficiency should be supplemented and if possible hypertension medications should be modified because long-lasting calcium channel blockers and  $\alpha_1$ -adrenolytics may minimally influence the ARR value. Additionally, a diet without sodium restrictions is recommended.

Patients with abnormal results of the abovementioned markers require further diagnosis in referral centres. Should primary hyperaldosteronism be confirmed in patients qualified for surgical treatment, it is necessary to consider catheterisation of adrenal veins in order to assess the lateralisation of aldosterone secretion, independently of the adrenal tumour presence. Adrenal iodocholesterol scintigraphy is rarely employed.

### 4. Tests for hyperandrogenism

In females with hyperandrogenic syndrome, total testosterone measurement is recommended along with dehydroepiandrosterone sulphate (DHEA-S) and 17(OH)-progesterone levels. High concentrations of

testosterone (over 200 ng/dL), DHEA-S (over 800  $\mu$ g/dL), and 17(OH)-progesterone frequently accompany ACC [11, 31]. Abnormalities in androgen levels require differentiation with polycystic ovarian syndrome and congenital adrenal hyperplasia [32, 33].

## IV. What are the indications for the surgical treatment of an incidentaloma?

Surgical treatment constitutes a crucial integral component in managing patients with adrenal incidentaloma. Surgical treatment should be offered to patients with adrenal incidentaloma where imaging examinations suggest a malignant lesion (oncological recommendation) or with confirmed hormonal activity (endocrinological recommendations).

### 1. Oncological recommendations

The most important criterion is a radiological tumour image that does not correspond to an adrenal adenoma (density in unenhanced CT over 30 HU, contrast medium washout <50% in the 10<sup>th</sup> minute or lack of lipids in MRI) (Table III).

Additional criteria include:

- Tumour size (diameter > 5 cm);
- Fast or very fast tumour growth (Table III).

Indications for the surgical removal of adrenal metastases should be approached individually if the primary tumour has been removed and no metastases have been confirmed.

### 2. Endocrinological indications:

- All cases of a suspected pheochromocytoma because even asymptomatic tumours may be the cause of the hypertension crisis, e.g. during other surgical procedures.
- ACTH — independent Cushing's syndrome. Due to the increased mortality of Cushing's syndrome patients, tumours overproducing cortisol should be removed. Surgical treatment recommendations may be difficult in bilateral adrenal tumours (indication for iodocholesterol scintigraphy). Surgical treatment of subclinical hypercortisolism patients is

controversial. In fact, surgical intervention should be considered especially in younger patients suffering from diseases associated with cortisol excess (e.g. recent confirmation or deterioration of hypertension pharmacological control, type 2 diabetes, or osteoporosis) [21, 34, 35].

- Primary hyperaldosteronism. In primary hyperaldosteronism patients in the course of adrenal adenoma (Conn's syndrome) it is vital to consider surgical treatment first.
- Hyperandrogenic syndrome associated with adrenal tumour.

### 3. Types of surgery

The choice of the surgical method should be based primarily on the surgical team's experience and skills. Additional factors influencing the decision comprise: tumour size, surgical treatment indications, concomitant diseases, risk factors, anatomical conditions, the patients' physique, and the team's technical capabilities.

The invention of minimally invasive adrenal surgery methods in the late 20<sup>th</sup> century changed modern surgery without changing indications for surgical procedures, their rules of conduct, or their goals and scope. In fact, the safety advantages and patient satisfaction combined with a simultaneous decrease in perioperative and postoperative complications made the videoscopic/laparoscopic surgery the point of reference. The versatility of laparoscopic surgery (lateral access to the adrenals from the peritoneal cavity) has led to the fact that 85% of health centres employ it as a basic treatment method. Therefore, what should rather be discussed are not indications for this method, but cases where classical open surgery is advisable [36–38].

Adrenalectomy indications for classical open surgery:

- Patients with larger adrenal tumours (> 8 cm);
- ACC patients with invasive tumour features, such as local infiltration, lymph node enlargement, metastases to distant organs;
- Patients requiring adrenal reoperation.

Non-radical, adrenal sparing adrenalectomies are rarely performed. The aim of such operations is the removal of the lesion responsible for surgery indications (tumour) with the retention of a well-vascularised unchanged portion of the adrenal cortex. Thus, it allows adrenal function to be maintained and, as a consequence, to avoid substitutional treatment [37, 39]. However, the indications for non-radical adrenal sparing adrenalectomy remain unclear. This kind of surgery may be considered in patients:

- qualified for bilateral adrenalectomy;
- with hereditary multiple endocrine neoplasia comprising pheochromocytoma;
- with a pseudocyst or an endothelial adrenal cyst.

## V. Preparations for surgery and postoperative care

### 1. Incidentally found pheochromocytoma

The following aspects play a crucial role in patient preparation for surgery [24, 40–43]:

- proper filling of vascular bed;
- blood pressure normalisation, including controlling paroxysmal hypertension and symptoms depending on the circulating catecholamine excess which may be released during the surgery itself;
- heart rate normalisation.

The preparation period usually lasts 2–3 weeks when alpha receptor blockers are administered:

- Doxazosin in a gradually increasing dose: from 1 mg to 12–16 mg daily, in the days prior to the surgery, usually divided into three doses,
- Phenoxybenzamine — 20–100 mg daily administered orally in 2–3 divided doses.

Calcium antagonists (dihydropyridine derivatives) may be used in connection with alpha blockers as a means of preparation for surgery. In patients with tachycardia or with concomitant arrhythmias, introducing selective beta-adrenolytics should be considered only after **alpha receptor blockade**. Hypovolaemia should be treated using increased salt and fluid oral intake, as well as intravenous 0.9% sodium chloride infusions before surgery and during its course. Sudden blood pressure rise during surgery should be controlled by administration of: IV phentolamine 2–5 mg (repeating the dosage if necessary), sodium nitroprusside, or urapidil. **Nevertheless, hypotension is the greatest potential danger in post-op patients.** Sudden catecholamine decrease leads to vascular bed dilation and reduced cardiac output. What is more, if combined with decreased blood volume and blood loss in the course of surgery, it may result in sudden blood pressure drops.

The following patient condition features are considered proper before the surgery:

- if in the 24-hour period immediately before the surgery no significant high blood pressure episodes > 160/90 mm Hg appear, as well as no episodes of orthostatic hypotension < 80/45 mm Hg are noted;
- if there is neither tachycardia at rest nor any significant arrhythmia;
- if there is no ST segment elevation and T-wave inversion in the ECG in the seven-day period prior to operation.

Due to the lack of clear histopathological diagnosis of pheochromocytoma, patients require lifelong ambulatory care.

### 2. Incidentally found primary hyperaldosteronism

Preparation for surgery requires potassium supplementation [9, 30, 44–46]. This process is achieved by a diet

that is low in sodium and rich in potassium, as well as by spironolactone administration 100–400 mg daily for a few weeks before the procedure. Blood pressure normalisation and normokalaemia are considered necessary conditions in order to perform surgery.

After surgery potassium supplements and spironolactone should be discontinued, and hypertension drugs should be gradually reduced. Moreover, hyperkalaemia may appear as a consequence of decreased aldosterone secretion by the adrenal gland. Usually, a sodium-rich diet is sufficient, although rarely patients also require the temporary administration of fludrocortisone. Hence, effective surgical treatment is based on the normalisation of aldosterone concentrations and plasma renin activity.

In the case of idiopathic bilateral adrenocortical hyperplasia, the method of choice is pharmacological treatment based on spiro lactone administration, firstly 100–200 mg daily. In order to continue the treatment, smaller doses of 50–100 mg daily are usually required. Another recommended medication is eplerenone (competitive aldosterone antagonist), which may be considered in the case of adrenocortical hyperplasia.

### 3. Subclinical hypercortisolism

In the case of subclinical hypercortisolism steroidogenesis inhibitors are not employed. Patients with subclinical overproduction of glucocorticoids always require steroid cover during and after the surgery. The patient should be administered 100–200 mg of hydrocortisone intravenously at the day of surgery, with gradually reduced dosage in the consecutive days until oral administration. Postoperative adrenocortical insufficiency is the most conclusive confirmation of subclinical hypercortisolism. After successful surgical treatment the adrenal function normalises within 6–24 months. In fact, permanent adrenocortical insufficiency after unilateral surgical procedure is extremely rare [7, 9, 21, 36].

### 4. Adrenocortical cancer (ACC)

In patients with suspected ACC, the surgical procedure should be performed with steroid cover if hormonally active adrenal tumours were found in the preoperative period. After surgery, mitotane administration should be considered [5, 6, 31].

### 5. Adrenocortical insufficiency

Bilateral adrenal tumours, such as metastases, lymphoma, and tuberculosis, may cause adrenal insufficiency, if 90% of the adrenal cortex has been destroyed. In fact, the most common cause are metastatic lesions in the adrenals. In this group of patients — if they are qualified for surgical removal of the abnormal adrenal gland — the surgical procedure should be performed with steroid cover.

### 6. Hormonally inactive adrenal tumours

The majority of diagnosed adrenal tumours do not show any clinical or subclinical hormonal activity, and thus they do not require any preparation for surgery. Postoperative treatment depends on histopathological diagnosis and adrenal function assessment after surgery, which, apart from the interview and physical examination, includes cortisol and ACTH concentration assessment, as well as the electrolyte serum concentration estimation in the morning. The percentage of patients who develop postoperative adrenocortical insufficiency or a decrease in adrenal reserve after unilateral adrenalectomy is small [41].

## VI. What are the problems with histopathological adrenal tumour assessment?

Despite great progress in histopathological techniques, such as immunohistochemistry, morphological diagnosis of resected abnormal adrenal masses still remains a challenge and may lead to mistakes, e.g. the percentage of initial incorrect histopathological diagnoses in Germany was estimated at 13% [5]. However, neoplasms, both primary and metastatic, constitute the majority of resected adrenal lesions (Table V).

The challenges pathomorphologists face during diagnosis are directly related to the four basic issues they strive to establish:

1. Is it a neoplasm or is it a non-neoplastic lesion?
2. Is the tumour primary or secondary in nature (adrenal metastasis)?
3. Does the tumour originate in the cortex or the adrenal medulla?
4. Is the neoplasm benign (e.g. adrenal adenoma) or it is malignant (e.g. adrenocortical carcinoma)?

Ad 1. A large portion of adrenal lesions are non-neoplastic tumours, for example: inflammatory lesions (mainly tuberculous), nodular adrenocortical hyperplasia, or adrenal cysts (both pseudocysts and epithelial-lined/true cysts). However, they are relatively rarely treated surgically and thus constitute a minority of postoperative morphological diagnoses. [48, 49].

Ad 2. Adrenals are relatively common sites of metastatic tumours. They are the fourth most frequent location of metastases (after the lungs, liver, and bones). According to the literature, metastases to the adrenals are present in 27% of patients dying due to carcinomas. Most often, these metastases are from lung, breast, kidney, and gastrointestinal tract carcinomas, as well as from malignant melanomas. In certain cases, differentiation of metastases with primary tumours, usually cortical, may constitute a problem; this applies mainly to tumours with clear cytoplasm, such as clear



**Table V. WHO classification of adrenal tumours [47]**

<b>PRIMARY ADRENAL TUMOURS</b>	
<b>Adrenal cortical tumours</b>	
Adrenal cortical carcinoma	8370/3
Adrenal cortical adenoma	8370/0
<b>Adrenal medullary tumours</b>	
Malignant pheochromocytoma	8700/3
Benign pheochromocytoma	8700/0
Composite Pheochromocytoma/Paraganglioma	
<b>Other adrenal tumours</b>	
Adenomatoid tumour	9054/0
Sex-cord stromal tumor	8590/1
Myelolipoma	8870/0
Teratoma	9080/1
Schwannoma	9560/0
Ganglioneuroma	9490/0
Angiosarcoma	9120/3
<b>SECONDARY TUMORS</b>	

cell renal cell carcinoma (CCRCC), or tumours with a trabecular growth pattern, such as hepatocellular carcinoma (HCC). In such cases, the immunohistochemical markers of cortical differentiation play a major role. Among the numerous markers used in the course of primary adrenocortical tumour identification, the most practical (with relatively high sensitivity and specificity) are steroidogenic transcription factor-1 (Ad4BP/SF-1), melanoma-A marker (MART-1), and inhibin- $\alpha$ . However, one has to bear in mind that in some percentage of extra-adrenal tumours, the above-mentioned markers may give a false positive result, e.g. RCC presents a positive reaction with melan-A in 10% of cases and in 9% of cases with inhibin- $\alpha$  [50]. It is helpful to use immunohistochemical markers that are typically positive for the primary malignancy, e.g. Hep-Par-1 positive reaction in HCC, PAX8 positive in RCC, or TTF-1 positive in the large portion of lung carcinomas. The majority of metastatic tumours retain both the primary tumour morphology and immunophenotype, thus the immunohistochemical panel does not differ from the diagnostic standards for primary lesions. It is vital to stress the importance of clinical data, such as detailed information regarding past neoplastic diseases, in the planning of a morphological differential diagnosis concerning the primary and secondary adrenal tumours.

Ad 3. In routine histopathological haematoxylin and eosin staining (H&E), differentiation between pheochromocytoma and adrenocortical tumour (especially ACC) may pose certain difficulties. Hence, it may be very helpful to use immunohistochemistry. Chro-

mogranin A is most often used in the differentiation of cortical and medullary tumours because it is almost always negative in cortical tumours and remains positive in 100% of pheochromocytoma cases. Other neuroendocrine markers, such as synaptophysin or NSE, are less frequently employed. In fact, although they nearly always exhibit a positive reaction in medullary tumours, they also remain positive in a large group of cortical tumours, e.g. synaptophysin exhibits a positive reaction in 67% of cortical tumours. Typical markers for adrenocortical tumours may show positivity in a small group of phaeochromocytomas, e.g.  $\alpha$ -inhibin and melan-A in 6% of cases and calretinin in 14% of phaeochromocytomas [51]

Ad 4. The most crucial issue in adrenal tumour morphological analysis is the assessment of the lesion's malignancy potential, especially in adrenocortical tumours. Apart from local invasion and distant metastases, there are hardly any isolated, single morphological features of malignancy. Nevertheless, basic macroscopic features are useful in the initial differential diagnosis. Adrenocortical adenomas usually weigh below 50 g, they are well-circumscribed, non-encapsulated, or encapsulated lesions (with a true or pseudocapsule). Macroscopically, they usually have a homogenous, solid, and uniform structure, most frequently yellowish or yellowish-orange colour. ACCs, on the other hand, are typically large lesions weighing over 100 g and measuring more than 6 cm. Grossly, they are heterogenous tumours, varied in colour (from yellowish-orange to brown), of lobulated structure with fibrous bands, frequently with areas of necrosis and haemorrhage. ACCs may be well-demarcated, but they frequently infiltrate the surrounding tissues and adjacent organs, e.g. the kidney or liver.

Nevertheless, numerous microscopic parameters play a major role in the assessment of adrenocortical tumour malignant potential. To date, few multi-parametric systems assessing the primary adrenocortical tumour histologically for malignant potential have been developed. Some of them are based only on morphological features, others also include clinical and biochemical criteria. The most commonly used and the most verified criteria for assessing malignant potential in adrenocortical tumours is the Weiss system, which is also recommended by the Polish Society of Pathologists [49]. It is based on the assessment of nine histological features, each equal to one point in the scoring system. It is not a perfect system, its greatest disadvantage being poor reproducibility and subjectivity in the assessment of certain parameters. Therefore, Aubert et al. suggested its modification with the exclusion of the most controversial features (Table VI). Tumours scoring three or more points in each system correlate with malignancy and are diagnosed as ACCs [53].

**Table VI. Histological criteria for assessment of malignant potential in adrenocortical tumours [53]**

	Weiss System	Modified Weiss system
High nuclear grade (grade 3 or 4 based on Fuhrman criteria)	√	–
Mitotic rate greater than 5 per 50 high-power fields	√	√ × 2
Atypical mitoses	√	√
Clear cells comprising 25% or less of the of tumour	√	√ × 2
Diffuse architecture in over 1/3 of tumour	√	–
Necrosis	√	√
Venous invasion (smooth muscle in wall)	√	–
Sinusoidal invasion (no smooth muscle in wall)	√	–
Capsular invasion	√	√

Another frequently employed system of measuring the adrenocortical tumour malignancy potential is the van Slooten system, which analyses seven histological features attributing a numerical score (1.6–9.0). A total value of the features, also known as the van Slooten Index (VSI),  $\geq 8$  correlates with malignant behaviour [54].

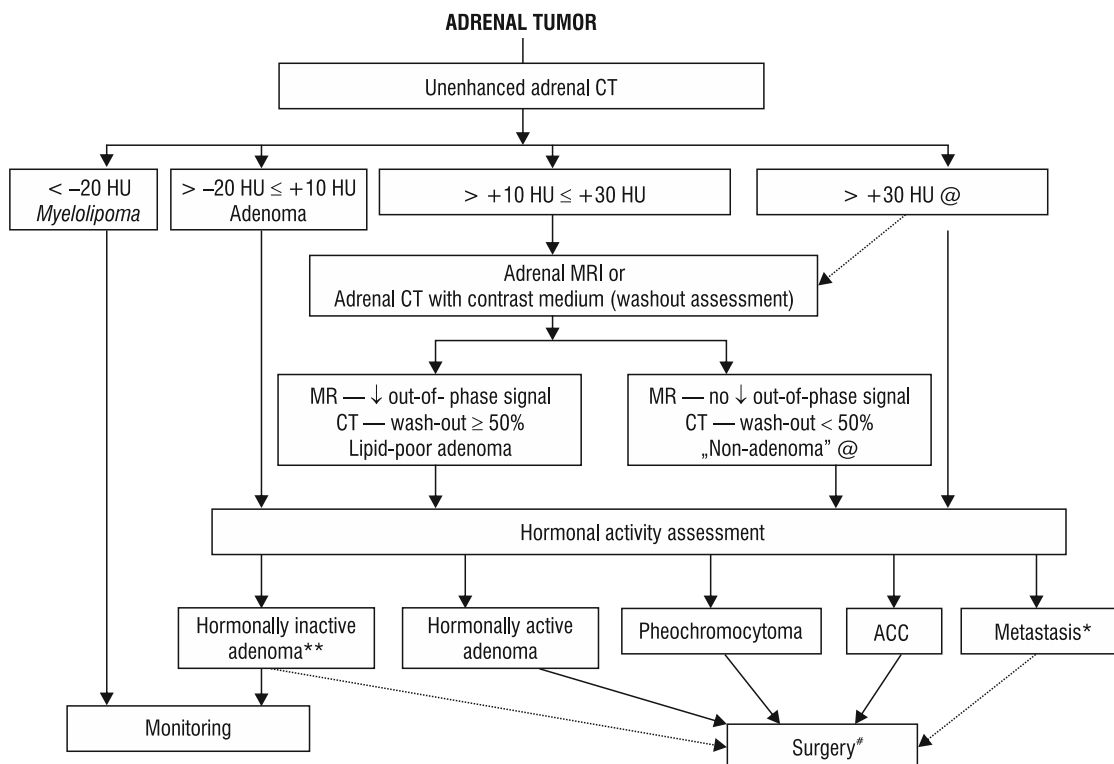
It is worth bearing in mind that, due to the morphological and clinical distinctiveness of adrenocortical tumours in children (usually less aggressive clinical course with a similar histopathological picture), the abovementioned systems may be employed only in adult patients (over 20 years of age). What is more, using Weiss system criteria, as well as the modified Weiss system, may also be problematic in cases of one adrenocortical tumour subtype, i.e. oncocytic adrenocortical tumour [51, 53–56].

Similarly to adrenocortical tumours, the assessment of pheochromocytoma malignancy also constitutes a challenge for the histopathological diagnosis. On the basis of the updated WHO classification of tumours, malignant pheochromocytoma is defined exclusively on the basis of the presence of metastases at sites where paraganglial tissue is not normally found. A significant challenge in the morphological diagnosis of pheochromocytoma is the assessment of the tumour's malignant potential before metastases occur. Moreover, there are no clearly defined criteria concerning differentiation between benign and malignant pheochromocytoma. The most frequent microscopic features in malignant tumours are: nodular structure, confluent necrosis, absence of hyaline globules, high mitotic index, atypical mitotic figures, absence of sustentacular cells (identified by immunohistochemical staining with S100 protein), as well as Ki-67 (MIB-1) proliferative index above 2.5%. Similarly to adrenocortical tumours, in the diagnosis of pheochromocytoma, scoring systems are employed based on a number of morphological features [53]. Thompson's system, also known as Pheochromocytoma of the Adrenal Gland Scoring Scale (PASS score), is most

frequently used. It is based on the analysis of numerous morphological features where 1–2 points are attributed. Two-point features include: the tumour's structure with large nests or diffuse growth, the presence of necrosis, high cellularity, cellular monotony, presence of spindle shaped tumour cells, more than three mitoses for 10 high-power fields, atypical mitoses, and extension of the tumour into adjacent fatty tissue. One-point features include: invasion of tumour cells into vessels, infiltration of the capsule, nuclear pleomorphism, as well as nuclear hyperchromasia. Each tumour may receive as many as 20 points. Benign phaeochromocytomas have fewer than four points in the PASS system, malignant ones have more than six points, although patients scoring more than four points should followed-up due to the risk of tumour recurrence. A critical approach to this system is recommended. Apart from Thomason's system, which is based on histological features, other suggestions regarding pheochromocytoma differentiation are presented in the literature. The most vital one is Kimura's scoring system, which is based not only on assessment of the histological features but also on the Ki-67 proliferative index and the type of catecholamines secreted by the tumour [54]. However, it is worth remembering that there is no golden histopathological standard that would be accepted by everyone when it comes to differentiating between benign and malignant phaeochromocytomas.

## VII. How to monitor adrenal tumours not qualified for surgical treatment

There is no clear agreement regarding monitoring of adrenal incidentalomas that are not qualified for surgical treatment. Control tests (both imaging and laboratory) should be planned individually taking into consideration such factors as tumour size, image and growth dynamics, clinical manifestations, hormonal tests results, as well as concomitant diseases, including neoplasms [57–63].



**Figure 1.** Management of adrenal incidentaloma. In numerous centres adrenal CT with contrast medium (washout assessment) is the first line examination in the diagnosis of adrenal tumours; @ — individual approach to focal lesions — the clinical picture should be considered, as well as concomitant diseases, tumour size, and growth dynamics. Indications for other tests, e.g. scintigraphy, PET-CT, and adrenal biopsy, should be taken into account; \*search for primary localisation. Surgical removal of adrenal metastasis may be considered in isolated metastasis and primary localisation removal; \*\*indications for surgery in patients with hormonally inactive adenomas should be approached individually, taking into consideration lesion size, growth dynamics, the patient's age, and concomitant diseases; #hormonally active adrenal tumours (especially phaeochromocytomas) require pharmacological treatment prior to surgery; CT — computed tomography; MRI — magnetic resonance imaging; HU — hounsfield units

## 1. Imaging tests

- Basic tests monitoring tumour size comprise: US of the abdominal cavity and unenhanced adrenal CT. US constitutes an inexpensive and reliable method monitoring adrenal tumours, especially those larger than 3 cm in diameter localised in the right adrenal gland.
- When the tumour is  $\leq 3$  cm in diameter and resembles a typical lipid-rich adenoma, imaging tests are recommended every 12 months. In the cases of larger tumours, or those with a less characteristic phenotype, it is worth considering check-ups every 3–6 months within the first year, and later every 12 months.
- If the adrenal lesion is not oncologically suspicious and is stable, monitoring may be ceased after four years. In further observation, the risk of malignant transformation is practically non-existent.

## 2. Hormonal tests

- In adrenal tumours which are not hormonally active "based on" on clinical examination, monitoring

includes only a selective hormonal assessment every 12 months. A screening with 1 mg dexamethasone suppression test is recommended; screening tests for pheochromocytoma may be considered. Tumours larger than 3 cm are more frequently hormonally active than smaller lesions [61]. The risk of an excessive hormonal secretion by an adrenal tumour reaches a plateau after 3–5 years [58]; hence, further control is not necessary.

- Patients with suspected subclinical hypercortisolism require control tests assessing adrenocortical axis function as well as a precise control of the diseases associated with an excess of glucocorticoids (obesity, diabetes, hypertension, osteoporosis).
- The risk of developing pheochromocytoma in an initially unsuspected adrenal tumour is very low. Unfortunately, the CT picture in the aforementioned cases may suggest lipid-poor adrenocortical adenomas. Thus, in such a case hormonal tests may be key for the diagnosis.

## VIII. Conclusions

A simplified algorithm for the diagnostic management is shown in Figure 1.

- Adrenal incidentaloma is an abnormal lesion  $\geq 1$  cm in diameter, found incidentally during imaging examination. Every focal lesion in adrenals found in US requires confirmation by CT or MRI.
- The main goal of imaging tests is the differentiation between adenomas and “non-adenomas” requiring further diagnosis for ACC, adrenal metastasis or pheochromocytoma. Basic imaging tests include: unenhanced adrenal CT, adrenal CT with contrast medium (washout assessment), and adrenal MRI (most frequently without contrast medium).
- In all adrenal incidentaloma patients, notwithstanding the clinical picture and concomitant diseases, tests for pheochromocytoma and hypercortisolism are recommended. Tests for primary hyperaldosteronism are indicated in patients with diagnosed hypertension and hypokalaemia.
- Adrenal incidentalomas with malignancy features in the imaging test (oncological recommendations), as well as those with diagnosed hormonal activity (endocrinology recommendations), require surgical treatment. The principal surgical procedure is video-laparoscopic/adrenalectomy. Hormonally active adrenal tumours (especially suspected pheochromocytoma) require pharmacological treatment prior to surgery.
- Control tests (imaging and laboratory) in patients not qualified for surgical treatment should be planned individually taking into considerations such features as: tumour size and growth dynamics, clinical manifestations, hormonal test results, and concomitant diseases.

## Acknowledgement

The authors would like to express their gratitude to the following persons for the preparation of the final version of the guidelines: Ewa Chmielnik, Wojciech Jeske, Kornelia Hasse-Lazar, Beata Matyjaszek-Matuszek, Janusz Myśliwiec.

## References

1. Kasperlik-Zaluska AA, Otto M, Cichocki A et al. Incidentally discovered adrenal tumors: a lesson from observation of 1,444 patients. *Horm Metab Res* 2008; 40: 338–341.
2. Kasperlik-Zaluska AA, Stowińska-Srzednicka J, Rosłonowska E et al. Bilateral, incidentally found adrenal tumours — results of observation of 1790 patients registered at a single endocrinological centre. *Endokrynol Pol* 2010; 61: 69–73.
3. Babińska A, Siekierska-Hellmann M, Blaut K et al. Hormonal activity in clinically silent adrenal incidentalomas. *Arch Med Sci* 2012; 8: 97–103.
4. Nieman LK. Approach to the patient with an adrenal incidentaloma. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 4106–4113.
5. Fassnacht M, Kroiss M, Allolio B. Update in adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 4551–4564.
6. Dworakowska D, Drabarek A, Wenzel I et al. Adrenocortical cancer (ACC) — literature overview and own experience. *Endokrynol Pol* 2014; 65: 492–512.
7. Terzolo M, Stigliano A, Chiodini I et al. Italian Association of Clinical Endocrinologists AME position statement on adrenal incidentaloma. *Eur J Endocrinol* 2011; 164: 851–870.
8. Grumbach MM, Biller BM, Braunstein GD et al. Management of the clinically inapparent adrenal mass (“incidentaloma”). *Ann Intern Med* 2003; 138: 424–429.
9. Zeiger MA, Thompson GB, Duh QY et al.; American Association of Clinical Endocrinologists; American Association of Endocrine Surgeons. American Association of Clinical Endocrinologists and American Association of Endocrine Surgeons Medical Guidelines for the Management of Adrenal Incidentalomas: executive summary of recommendations. *Endocr Pract* 2009; 15: 450–453.
10. Podgórska J, Cieszanowski A, Bednarczuk T. Adrenal imaging. *Endokrynol Pol* 2012; 63: 71–81.
11. Papierska L, Cichocki A, Sankowski AJ et al. Adrenal incidentaloma imaging — the first step in therapeutic management. *Pol J Radiol* 2013; 78: 47–55.
12. Sangwaiya MJ, Boland GW, Cronin CG et al. Incidental adrenal lesions: accuracy of characterization with contrast-enhanced washout multidetector CT — 10-minut delayed imaging protocol revisited in a large patient cohort. *Radiology* 2010; 256: 504–510.
13. Ślapa R, Kasperlik-Zaluska A, Piwowoński A et al. Ultrasonografia nadnerczy — stan obecny. *Ultrasonografia* 2010; 10: 43–49.
14. Krajewska E, Toutounchi S, Fiszler P et al. Adrenal tumors — diagnostics and the factual situation. *Pol Przegl Chir* 2012; 84: 208–213.
15. Babinska A, Peksa R, Świętkowska-Stodulska R et al. The collection of five interesting cases of adrenal tumors from one medical center. *World J Surg Oncol* 2014; 12: 377.
16. Young WF. The incidentally discovered adrenal mass. *New Engl J Med* 2007; 356: 601–610.
17. Nieman LK, Biller BMK, Findling JW et al. The diagnosis of Cushing’s syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 1526–1540.
18. Arnaldi G, Boscaro M. Adrenal incidentaloma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2012; 26: 405–419.
19. Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G et al. A survey on adrenal incidentaloma in Italy. Study Group on Adrenal Tumors of the Italian Society of Endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 637–644.
20. Ambroziak U., Bednarczuk T. Podstawowe badania biochemiczne i ich interpretacja w chorobach nadnerczy. In: Otto M (ed.). *Diagnostyka i leczenie chorób nadnerczy*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2013: 25–5.
21. Papierska L, Cwikła J, Rabijewski M et al. Bilateral adrenal incidentaloma with subclinical hypercortisolemia: indications for surgery. *Pol Arch Med Wewn* 2014; 124: 387–394.
22. Grouzmann E, Drouard-Troalen L, Baudin E et al. Diagnostic accuracy of free and total metanephrines in plasma and fractionated metanephrines in urine of patients with pheochromocytoma. *Eur J Endocrinol* 2010; 162: 951–960.
23. Eisenhofer G, Goldstein DS, Walthers MM et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: how to distinguish true — from false-positive test results. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2656–2666.
24. Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G et al.; Endocrine Society. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 1915–1942.
25. Ambroziak U, Bednarczuk T, Cwikła J et al. Diagnostyka nadnerczy i przyzwojoków w lokalizacji pozanadnerczowej u chorego na nadciśnienie tętnicze. In: Januszewicz A, Więcek A, Hoffman P, Klisiewicz A, Prejbsz A, Michałowska I, Januszewicz M (ed.). *Nadciśnienie tętnicze — współczesna diagnostyka i podstawy terapii*. Medycyna Praktyczna 2014: 276–337.
26. Bilek R, Safarik L, Ciprová V et al. Chromogranin A, a member of neuroendocrine secretory proteins as a selective marker for laboratory diagnosis of pheochromocytoma. *Physiol Res* 2008; 57 (Suppl. 1): S171–179.
27. Grossrubatscher E, Dalino P, Vignati F et al. The role of chromogranin A in the management of patients with pheochromocytoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 65: 287–293.
28. Glinicki P, Jeske W, Bednarek-Papierska L et al. Chromogranin A (CgA) in adrenal tumours. *Endokrynol Pol* 2013; 64: 358–362.
29. Funder JW, Carey RM, Fardella C et al. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 3266–3281.
30. Young WF. Primary aldosteronism: renaissance of a syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 66: 607–618.
31. Kasperlik-Zaluska A, Migdalska BM, Zgliczyński S. Adrenocortical carcinoma: a clinical study and treatment results of 52 patients. *Cancer* 1995; 75: 2587–2591.



32. Ambroziak U, Kępczyńska-Nyk A, Kuryłowicz A et al. The diagnosis of nonclassic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency, based on serum basal or post-ACTH stimulation 17-hydroxyprogesterone, can lead to false-positive diagnosis. *Clin Endocrinol*. 2016; 84: 23–29. doi: 10.1111/cen.12935.
33. Ambroziak U, Bednarczuk T, Ginalska-Malinowska M et al. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency — management in adults. *Endokrynol Pol* 2010; 61: 142–155.
34. Chiodini I. Clinical review: diagnosis and treatment of subclinical hypercortisolism. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 1223–1236.
35. Bohdanowicz-Pawlak A, Szymczak J, Waszczuk E et al. Subclinical Cushing's syndrome in adrenal incidentalomas — possible metabolic consequences. *Endokrynol Pol* 2013; 64: 186–191.
36. Bittner JG, Brunt LM. Evaluation and management of adrenal incidentaloma. *J Surg Oncol* 2012; 106: 557–564.
37. Otto M, Dzwonkowski J. Adrenal-preserving surgery of adrenal tumours. *Endokrynol Pol* 2015; 66: 80–96.
38. Otto M. Surgical treatment of adrenal tumours. *Endokrynol Pol* 2010; 61 (6): 716–722.
39. Cuny T, Brauckhoff M, Bausch B et al. Outcomes of adrenal-sparing surgery or total adrenalectomy in pheochromocytoma associated with multiple endocrine neoplasia type 2: an international retrospective population-based study. *Lancet Oncol* 2014; 15: 648–655.
40. Prejbisz A, Lenders JW, Eisenhofer G et al. Cardiovascular manifestations of pheochromocytoma. *J Hypertens* 2011; 29: 2049–2060.
41. Babińska A, Świątkowska-Stodulska R, Sworczak K. Postępowanie z incydentaloma nadnerczy. *Trendy w Endokrynologii* 2013; 1: 3–10.
42. Pacak K, Eisenhofer G, Ahlman H et al. Pheochromocytoma: recommendations for clinical practice from the First International Symposium. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007; 3: 92–102.
43. van der Zee PA, de Boer A. Pheochromocytoma: a review on preoperative treatment with phenoxybenzamine or doxazosin. *Neth J Med* 2014; 72: 190–201.
44. Myśliwiec J, Górska M. Primary aldosteronism: a common and important problem. A practical guide to the diagnosis and treatment. *Endokrynol Pol* 2012; 63: 324–336.
45. Januszewicz A, Kokot F, Widecka A. Zalecenia dotyczące diagnostyki i leczenia pierwotnego hiperaldosteronizmu. *Nadciśnienie Tętnnicze* 2008; 12: 155–168.
46. Kołodziejczyk-Kruk S, Januszewicz W, Pęczkowska M et al. primary aldosteronism — recent progress and current concepts. *Endokrynol Pol* 2013; 64: 312–318.
47. DeLellis RA, Lloyd RV, Heits PU et al. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics. Tumours of Endocrine Organs. IARC Press, Lyon, 2004.
48. Górnicka B. Diagnostyka morfologiczna guzów nadnercza. In: Otto M (ed.). Diagnostyka i leczenie chorób nadnerczy. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2013: 274–287.
49. Górnicka B, Koperski Ł. Rakkory nadnercza. W: Nasierowska-Guttmejer A, Górnicka B (ed.). Zalecenia do diagnostyki histopatologicznej nowotworów. Centrum Onkologii, Oddział Gliwice, Polskie Towarzystwo Patologów, Warszawa 2013: 305–309.
50. Chu P, Weiss L. Tumors of the endocrine system. In: Modern Immunohistochemistry. Cambridge University Press, New York, 2014: 96–132.
51. Moonim MT, Johnson SJ, McNicol AM. The Royal College of Pathologists. Cancer dataset for the histological reporting of adrenal cortical carcinoma and pheochromocytoma /paraganglioma (2nd edition), 2012, available online at: <http://www.rcpath.org/publications-media/publications/datasets/adult-adrenal-gland>
52. Tissier F. Classification of adrenal cortical tumors: what limits for the pathological approach? *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010; 24: 877–885.
53. McNicol AM. Update on tumours of the adrenal cortex, pheochromocytoma and extra-adrenal paraganglioma. *Histopathology* 2011; 58: 155–168.
54. The Royal College of Pathologists of Australasia (RCPA). Adrenal gland tumours structured reporting protocol (1<sup>st</sup> edition 2013) available online at: <http://www.rcpa.edu.au/Library/Practising-Pathology/Structured-Pathology-Reporting-of-Cancer/Cancer-Protocols>.
55. Mearini L, Del Sordo R, Costantini E et al. Adrenal oncocytic neoplasm: a systematic review. *Urol Int* 2013; 91: 125–133.
56. McNicol AM. Diagnostic and molecular aspects of adrenal cortical tumors. *Semin Diagn Pathol* 2013; 30: 197–206.
57. Barzon L, Sonino N, Fallo F et al. Prevalence and natural history of adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol* 2003; 149: 273–285.
58. Bulow B, Jansson S, Juhlin C et al. Adrenal incidentaloma — follow-up results from a Swedish prospective study. *Eur J Endocrinol* 2006; 154: 419–423.
59. Cawood TJ, Hunt PJ, O'Shea D 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: 513–527.
60. Kastelan D, Kraljevic I, Dusek T et al. The clinical course of patients with adrenal incidentaloma: is it time to reconsider the current recommendations? *Eur J Endocrinol* 2015; 173: 275–282.
61. Morelli V, Reimondo G, Giordano R et al. Long-term follow-up in adrenal incidentalomas: an Italian multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 827–834.
62. Terzolo M, Reimondo G, Angeli A. Definition of an optimal strategy to evaluate and follow — up adrenal incidentalomas: time for further research. *Eur J Endocrinol* 2009; 161: 529–532.
63. Yener S, Ertlav S, Secil M et al. Prospective evaluation of tumor size and hormonal status in adrenal incidentalomas. *J Endocrinol Invest* 2010; 33: 32–36.

*Polish version***Oświadczenie**

Członków niniejszej Grupy Roboczej wybrano spośród specjalistów zaangażowanych w opiekę medyczną nad chorymi z przypadkowo wykrytym guzem nadnercza. Eksperti przeanalizowali dostępne dane i po dyskusji podsumowali wyniki w postaci rekomendacji. Rekomendacje powinny pomagać lekarzom w podejmowaniu racjonalnych decyzji w codziennej praktyce, ale ostateczne decyzje dotyczące indywidualnych pacjentów muszą być podejmowane przez lekarza odpowiedzialnego za leczenie z uwzględnieniem stanu zdrowia danego pacjenta i po konsultacji z danym pacjentem. Należy podkreślić, że rekomendacje nie mają stanowić sztywnego standardu postępowania narzuconego pracownikom opieki medycznej. Dane z badań klinicznych dotyczące postępowania w wielu sytuacjach klinicznych są skąpe. W takich sytuacjach postępowanie odmienne od zalecanego może być dopuszczalne po rzetelnym rozpatrzeniu przez lekarza prowadzącego wszystkich okoliczności klinicznych i analizie stosunku potencjalnych korzyści do możliwych szkód i niedogodności towarzyszących postępowaniu medycznemu.

**I. Jakie są podstawowe cele diagnostyki i leczenia przypadkowo wykrytego guza nadnercza?**

Incydentaloma nadnercza jest nieprawidłową masą tkankową o średnicy  $\geq 1$  cm wykrytą przypadkowo w badaniu obrazowym klatki piersiowej lub jamy brzusznej [1–4]. Każda zmiana ogniskowa w rzucie nadnerczy stwierdzona w badaniu ultrasonograficznym (USG) wymaga potwierdzenia w badaniu tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*) lub rezonansu magnetycznego (MR, *magnetic resonance*). Nie ma miarodajnych, bezwzględnych norm grubości nadnerczy, chociaż można przyjąć, że pogrubienie nadnercza w poprzecznym wymiarze  $> 1$  cm jest nieprawidłowe. Niekiedy jednak grubość prawidłowego nadnercza, zwłaszcza w miejscu połączenia odnóg może przekroczyć tę wartość — tak więc potwierdzenie obecności zmiany  $< 1$  cm w tej lokalizacji może być trudne.

Szerokie zastosowanie badań obrazowych skutkuje coraz częstszym rozpoznawaniem zmian w nadnerczach, dotyczy około 4% osób w średnim wieku i rośnie do ponad 10% w podeszłym wieku.

W nadnerczach występują zarówno guzy o charakterze łagodnym, jak i złośliwym, zarówno czynne, jak i nieczynne hormonalnie, a także zarówno jednostronnie, jak i obustronnie (tab. I). Zdecydowana **większość**

**zmian to łagodne gruczolaki i rozrosty guzkowe kory nadnercza (ok. 80%).** Częstość występowania raka kory nadnercza (ACC, *adrenocortical carcinoma*) ocenia się na około 5%, guza chromochłonnego na około 5%, przerzutów na około 2% (*patrz* podrozdział dotyczący badania histopatologicznego).

W postępowaniu diagnostyczno-terapeutycznym u chorych z incydentaloma **należy wyróżnić dwa podstawowe cele:**

- **rozpoznanie wszystkich przypadków ACC:** ACC jest rzadkim nowotworem złośliwym o dużej skłonności do inwazji miejscowej i przerzutów odległych. Rokowanie w ACC pozostaje bardzo poważne (przeżycie 5-letnie  $< 50\%$ ), a możliwości terapeutyczne ograniczone [5–6]. Stąd konieczność wczesnego rozpoznania i radykalnego leczenia chirurgicznego;
- **Rozpoznanie wszystkich przypadków guzów hormonalnie czynnych:** nierozpoznanie guzów wydzielających katecholaminy, kortyzol, aldosteron może wiązać się z zagrażającymi życiu ostrymi lub przewlekłymi powikłaniami.

Aby osiągnąć wyznaczone cele, należy u każdego chorego **analizować łącznie obraz kliniczny oraz wyniki badań dodatkowych** — głównie obrazowych i laboratoryjnych [7–9].

**II. Jakie badania obrazowe należy wykonać u chorych z incydentaloma nadnercza?**

**Głównym celem badań obrazowych jest odróżnienie gruczolaków od innych zmian — „nie-gruczolaków”,** wymagających najczęściej dalszej diagnostyki w kierunku ACC, przerzutu do nadnercza lub guza chromochłonnego. Poniżej przedstawiono podstawowe badania w diagnostyce obrazowej [10–12]:

**1. CT nadnerczy — badanie jednofazowe (bez podania środka cieniującego)**

- Badaniem obrazowym pierwszego rzutu w diagnostyce guzów nadnerczy może być jednofazowa CT o dużej rozdzielczości (warstwy  $< 3$ mm). Zaletą badania jest: niska cena, krótki czas trwania badania i brak konieczności podania środka cieniującego. W niektórych przypadkach zachodzi konieczność wykonania dalszych badań obrazowych.
- Na podstawie jednofazowej CT można ocenić cechy guza, takie jak: wielkość (w kolejnych badaniach można dokładnie ocenić dynamikę wzrostu guza), kształt, współczynnik osłabienia promieniowania (mierzonego w jednostkach Hounsfielda [j.H.]) oraz homogenność struktury (w tym obecność zwapnień, podejrzenie ognisk martwicy i wylewów).

Tabela I. Etiologia przypadkowo wykrytych guzów nadnerczy u dorosłych

Nowotwory złośliwe	Zmiany łagodne
<b>1. Guzy hormonalnie czynne</b>	
— rak kory nadnercza <sup>#</sup>	— gruczolak wydzielający <sup>#</sup> :
— złośliwy guz chromochłonny	kortyzol <sup>#</sup>
	aldosteron lub
	androgeny
	— guz chromochłonny <sup>#</sup>
	— drobnoguzkowy lub wielkoguzkowy rozrost guzkowy nadnerczy*
	— wrodzony przerost nadnerczy*
<b>2. Guzy nieczynne hormonalnie</b>	
— rak kory nadnercza <sup>#</sup>	— gruczolak niewydzielający <sup>#</sup>
— przerzuty do nadnercza* <sup>#</sup>	— inne nowotwory łagodne (np. myelolipoma, naczyniak)
— chłoniak	— guzy zapalne (np. gruźliczak)*
	— guzy ziarnicze (np. sarkoidoza)*
	— inne (np. torbiele, krwiaki)

\*częsta lokalizacja obustronna; <sup>#</sup>najczęstsze przyczyny guzów nadnerczy

— Podstawowa interpretacja badania: wartości mniejsze lub równe +10 j.H. świadczą o dużej zawartości lipidów i są typowe dla gruczolaka kory nadnercza (czułość 71%, swoistość 98%); w tym przypadku najczęściej nie są potrzebne dalsze badania obrazowe. Natomiast wartości powyżej 30 j.H. rodzą podejrzenie guza chromochłonnego lub zmiany złośliwej (ACC lub przerzut do nadnercza). Zmiany o współczynniku osłabienia promieniowania między 11 a 30 j.H. są niejednoznaczne, a w diagnostyce różnicowej należy również uwzględnić gruczolaki ubogolipidowe. Zmiany o współczynniku osłabienia promieniowania < -20 j.H. są charakterystyczne dla myelolipoma.

## 2. CT nadnerczy — badanie z podaniem środka cieniującego (ocena wypłukiwania)

— W wielu ośrodkach jest to badanie pierwszego rzutu w diagnostyce guzów nadnerczy. Wykonuje się je również w sytuacji, kiedy jednofazowe badanie CT nadnerczy nie daje jednoznacznej odpowiedzi co do charakteru guza (gruczolak lub „nie-gruczolak”), punktu wyjścia guza (np. guz wnęki wątroby, guzy trzustki) oraz naciekania tkanek otaczających.

— CT nadnerczy z oceną osłabienia promieniowania jest wykonywana przed podaniem środka kontrastującego oraz w pierwszej minucie (ocena wzmocnienia), a następnie w 10. lub 15. minucie po podaniu środka kontrastującego (ocena wypłukiwania).

— W porównaniu z jednofazową CT, na podstawie tego badania można ocenić dodatkowo: bezwzględny i względny współczynnik wypłukiwania (tab. II),

Tabela II. Bezwzględny i względny wskaźnik wypłukiwania kontrastu w badaniu CT guzów nadnerczy

Parametr	Wzór
Bezwzględny wskaźnik wypłukiwania kontrastu (częściej oznaczany)	$\frac{D1' - (D10' \text{ albo } D15')}{D1' - D0} \times 100$
Względny wskaźnik wypłukiwania kontrastu	$\frac{D1' - (D10' \text{ albo } D15')}{D1'} \times 100$

D0 — densyjność (j.H.) przed podaniem środka cieniującego; D1' — densyjność (j.H.) w 1 min po podaniu środka cieniującego; D10' — densyjność (j.H.) 10 min po podaniu środka cieniującego; D15' — densyjność (j.H.) 15 min po podaniu środka cieniującego

cechy naciekania tkanek otaczających, obecność przerzutów do wątroby.

— Podstawowa interpretacja: gruczolaki cechują się szybszym wypłukiwaniem — współczynnik osłabienia dość szybko wraca do wartości wyjściowej:

- po 10 minutach bezwzględny współczynnik wypłukiwania  $\geq 50\%$  (czułość 71–100%, swoistość 80–98%), względny współczynnik wypłukiwania  $\geq 40\%$  (czułość 77–98%, swoistość 94–100%);
- po 15 minutach bezwzględny współczynnik wypłukiwania  $\geq 60\%$  (czułość 86–88%, swoistość 92–96%), względny współczynnik wypłukiwania  $\geq 40\%$  (czułość 96%, swoistość 100%).

Metoda ta w części przypadków pozwala więc na odróżnienie gruczolaków ubogolipidowych od pozostałych guzów nadnerczy. W przypadku guzów złośliwych (ACC, przerzuty) współczynnik osłabienia utrzymuje długo podwyższoną wartość. Guzy chro-

mochłonne mogą wykazywać zmienny charakter wyplukiwania. Dla krwakiów i torbieli charakterystyczny jest brak zwiększenia densyjności po podaniu środka kontrastowego.

### 3. MR nadnerczy (najczęściej bez podania środka cieniującego)

- Wykonuje się w sytuacji, kiedy jednofazowe badanie CT nadnerczy nie daje jednoznacznej odpowiedzi co do charakteru guza (jw.) jak również w przypadku przeciwwskazań do podania środków cieniujących zawierających jod (uczulenia na jodowe środki kontrastowe, niewydolność nerek, nadczynność tarczycy). Rezonans magnetyczny bez podania środka kontrastowego jest też badaniem z wyboru w diagnostyce guzów nadnerczy w ciąży. Rezonans magnetyczny nadnerczy charakteryzuje się wysoką czułością w diagnostyce gruczolaków ubogolipidowych (90%).
- Różnicowanie guzów nadnerczy w MR opiera się na badaniu przeprowadzonym metodą przesunięcia chemicznego, za pomocą której uzyskuje się obrazy w tak zwanej fazie i przeciwfazie. Pozwalają one na ocenę zawartości lipidów w guzach nadnerczy z wyższą czułością niż jednofazowe badanie CT (bez podania środka kontrastującego). W obrazach w przeciwfazie dochodzi do obniżenia intensywności sygnału (względem obrazów w fazie) w zmianach zawierających związki lipidowe (gruczolaki, przerost) — zmiany te stają się hipointensywne. Nie zmienia się natomiast intensywność sygnału guzów niezawierających lipidów (przerzuty, guzy chromochłonne, ACC).
- Podstawowa interpretacja: gruczolak i przerost kory nadnerczy cechują się istotnym obniżeniem intensywności sygnału w przeciwfazie. W większości przypadków ocena wizualna (jakościowa) pozwala, bez trudu odróżnić guzy zawierające lipidy od pozostałych zmian. Indeks intensywności sygnału (SI *index*), liczony według wzoru:  $[(SI \text{ w fazie} - SI \text{ w przeciwfazie}) / SI \text{ w fazie}] \times 100\%$  stosowany jest w przypadku, gdy wizualna ocena obniżenia sygnału nie daje jednoznacznej odpowiedzi. Wartości powyżej 16% wskazują na gruczolaka. Guzy chromochłonne wykazują podwyższoną intensywność sygnału w stosunku do wątroby i śledziony w obrazach T<sub>2</sub>-zależnych, ale dotyczy to około 70% guzów chromochłonnych. Jednak podobne obrazy obserwuje się także w niektórych przerzutach do nadnercza. Guzy typu myelolipoma są łatwe do rozpoznania w badaniu MR (w sekwencjach z saturacją sygnału tkanki tłuszczowej) z uwagi na obecność litej tkanki tłuszczowej (często nie wykazuje ona obniżenia sygnału w przeciwfazie).

Do badań uzupełniających w diagnostyce obrazowej nadnerczy zalicza się:

- USG jamy brzusznej — głównym wskazaniem jest monitorowanie wielkości w przypadkach uwidocznienia zmiany w USG [13];
- scyntygrafia z <sup>123</sup>I-MIBG (lub <sup>131</sup>I-MIBG; metajodobenzylguanidyna) — wykorzystywana w diagnostyce guza chromochłonnego;
- pozytonowa tomografia emisyjna (PET, *positron emission tomography*) z wykorzystaniem <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglukozy (FDG) — wzmożony wychwyt sugeruje nowotwór złośliwy (ACC, przerzut). Przerzuty raka jasnokomórkowego nerki lub wysokozróżnicowany chłoniak może dać wynik fałszywie ujemny;
- scyntygrafia z jodocholesterolem; główne wskazanie to podejrzenie ACTH-niezależnej hiperkortyzolemii w przypadku guzów obustronnych u chorych kwalifikowanych do leczenia operacyjnego (*patrz również „Badania w kierunku pierwotnego hiperaldosteronizmu”*)

### 4. Biopsja nadnerczy

Wskazania do biopsji guzów nadnerczy są bardzo ograniczone. Badanie to można rozważyć u wybranych pacjentów z podejrzeniem przerzutu do nadnercza nowotworu o nieznanym punkcie wyjścia, chłoniaka lub gruźlicy nadnerczy, o ile ustalenie rozpoznania zmieni postępowanie. Podejrzenie guza chromochłonnego i raka kory nadnerczy jest przeciwwskazaniem do biopsji.

Podstawową interpretację wyników badań obrazowych przedstawiono w tabeli III. Należy pamiętać, że pomimo wielkiego postępu w badaniach obrazowych, w wielu przypadkach dokładne rozpoznanie zmian typu „nie-gruczolaki” jest możliwe dopiero po operacji podczas badania histopatologicznego [14, 15].

## III. Jakie badania hormonalne należy wykonać u chorych z incydentaloma nadnerczy?

U wszystkich chorych z incydentaloma nadnerczy, niezależnie od obrazu klinicznego oraz chorób współistniejących, zaleca się ocenę w kierunku guza chromochłonnego oraz hiperkortyzolemii [7, 9, 17–19]. Badania w kierunku pierwotnego hiperaldosteronizmu są wskazane u pacjentów z rozpoznanym nadciśnieniem tętniczym lub hipokaliemią [7, 9, 18]. Z reguły diagnostyka hormonalna nie jest konieczna w przypadku stwierdzenia myelolipoma.

### 1. Badania w kierunku hiperkortyzolemii

Mimo że incydentaloma jest zmianą wykrytą przypadkowo, należy zwrócić uwagę na objawy kliniczne mogące towarzyszyć zwiększonej sekrecji glukokor-



Tabela III. Typowe cechy guzów nadnerczy w badaniach obrazowych

	Guczolak	Rak	Guz chromochłonny	Przerzut
<b>Wielkość</b>	Zwykle < 4 cm	Zwykle > 4 cm	Nie ma reguły	Nie ma reguły
<b>Kształt</b>	Okrągły/owalny	Nieregularny	Okrągły/owalny	Nieregularny lub okrągły/ /owalny
<b>Odgraniczenie od otoczenia</b>	Wyraźne	Nieostre lub wyraźne	Wyraźne	Nieostre lub wyraźne
<b>Struktura</b>	Homogenna	Niehomogenna (ogniska martwicy, wylewy, zwapnienia)	W większych guzach niehomogenna	Homogenna (małe guzy) lub niehomogenna (większe guzy)
<b>Gęstość w CT bez środka kontrastującego</b>	≤ 10 j.H.	> 10 j.H. (zwykle > 30)	> 10 j.H. (zwykle > 30)	> 10 j.H. (zwykle > 30)
<b>Wypłukiwanie środka kontrastującego*</b>	≥ 50% w 10. min	< 50% w 10. min	zwykle < 50% w 10. min	< 50% w 10. min
<b>Zawartość lipidów w MR</b>	Wyraźna	Brak lub skąpa	Brak	Brak
<b>Wzrost guza</b>	Stabilny lub powolny (< 0,5 cm/rok)	Szybki (> 2 cm/rok) lub bardzo szybki	Często powolny (0,5–1 cm/rok)	Nie ma reguły, zazwyczaj szybki

\*Bez względu na wskaźnik wypłukiwania kontrastu — na podstawie [16]

tykosteroidów. Potwierdzenie zespołu Cushinga (CS, *Cushing syndrome*) wymaga wykazania nadmiernego, autonomicznego wydzielania kortyzolu w dwóch testach oceniających funkcję osi adrenokortykotropowej. Do podstawowych badań przesiewowych w kierunku CS zalicza się:

- test supresji wydzielania kortyzolu po podaniu doustnie 1 mg deksametazonu (ocena stężenia kortyzolu w surowicy na czczo, między godziną 8.00–9.00 po zażyciu 1 mg deksametazonu o godzinie 23.00 w dniu poprzedzającym badanie). Podstawowa interpretacja: stężenie kortyzolu poniżej 1,8 µg/dl (50 nmol/l) wyklucza hiperkortyzolemię (**czułość > 95%**, **swoistość 80%**). Z drugiej strony, stężenie kortyzolu powyżej 5 µg/dl (140 nmol/l) wskazuje na istotne prawdopodobieństwo hiperkortyzolemii (**czułość 80%**, **swoistość 95%**). Stąd w diagnostyce incydentaloma wykorzystuje się często pośredni punkt odcięcia 3,4 µg/dl (94 nmol/l), który charakteryzuje się 97-procentową czułością i 88-procentową swoistością w rozpoznaniu hiperkortyzolemii (*patrz* subkliniczna hiperkortyzolemia). W interpretacji testu supresji wydzielania kortyzolu po podaniu doustnie 1 mg deksametazonu należy również uwzględnić możliwe wyniki **fałszywie dodatnie** (np. depresja, alkoholizm, jadłowstręt psychiczny, stres, niewydolność nerek, przyjmowanie estrogenów, tamoksyfenu, karbamazepiny, fenobarbitalu, fenytoiny, pioglitazonu, ryfampicyny) i wyniki **fałszywie ujemne** (np. zespół nerczycowy, przyjmowanie itrakonazolu, diltiazemu, fluoksetyny) [18, 20].
- dobowe wydalanie wolnego kortyzolu — zwiększone wydalanie wolnego kortyzolu w moczu dobowym

1,5-krotnie powyżej górnej granicy normy przyjętej dla danego laboratorium wskazuje na hiperkortyzolemię [17].

- stężenie kortyzolu oznaczonego w surowicy późnym wieczorem (godz. 23.00 lub 24.00) przekraczające 5,4 µg/dl (140 nmol/l) wskazuje na hiperkortyzolemię (czułość 97%, swoistość 88%); wadą tej metody jest konieczność hospitalizacji. Ambulatoryjne oznaczenia wolnego kortyzolu w ślinie późnym wieczorem są również dostępne w Polsce (w zależności od metody oznaczania, wartości referencyjne powinny być ustalone w poszczególnych laboratoriach).

Jeżeli wyniki badań przesiewowych są nieprawidłowe, wówczas konieczna jest dalsza diagnostyka w ośrodkach referencyjnych w celu potwierdzenia rozpoznania i ustalenia etiologii hiperkortyzolemii (ACTH-zależna lub ACTH-niezależna hiperkortyzolemia).

Diagnostyka ACTH-niezależnej, subklinicznej hiperkortyzolemii wciąż budzi wiele kontrowersji, gdyż jednoznacznie nie ustalono kryteriów rozpoznania [21]. Przy podejrzeniu hiperkortyzolemii należy uwzględnić **obraz kliniczny** (np. osteoporoza, otyłość brzuszna, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca) i **następujące wyniki badań dodatkowych** (często proponowane: 2–3/3–4 kryteriów):

- test z 1 mg DXM ≥ 3,4 µg/dl;
- poranne ACTH < 5 pg/ml;
- dobowe wydalanie wolnego kortyzolu powyżej górnej granicy normy;
- kortyzol 23:00–24:00 ≥ 5,4 µg/dl;
- inne opisywane kryteria: obniżenie stężenia siarczanu dehydroepiandrosteronu (DHEA-S), brak stymulacji wydzielania ACTH po podaniu CRH,

rozwój pooperacyjnej niedoczynności kory nadnerczy, poprawa objawów klinicznych po operacji, autonomiczne wydzielania glukokortykosteroidów w scyntygrafii z jodocholesterolem.

## 2. Badania w kierunku guza chromochłonnego

Pacjenci z wykrytym przypadkowo guzem chromochłonnym w większości przypadków (57%) nie mają nadciśnienia lub ma ono charakter łagodny albo umiarkowany. U chorych nie występują też z reguły objawy nadmierne go pobudzenia układu adrenergicznego. Triada objawów: poty, bóle głowy i kołatania serca występowały u 10% pacjentów z potwierdzonym guzem chromochłonnym [4].

Zalecanymi obecnie badaniami przesiewowymi w kierunku guza chromochłonnego są:

- dobowe wydalanie frakcjonowanych metoksykatecholamin z moczem (czułość i swoistość zależy od użytej metody, złotym standardem jest chromatografia cieczowa wysokociśnieniowa — HPLC, przy której czułość wynosi 95%, swoistość 86%) lub
- stężenie wolnych metoksykatecholamin w osoczu (również metodą HPLC; czułość 96%, swoistość 89%) [7, 22–24].

Niestety w Polsce, powyższe badania mogą być dostępne w pojedynczych ośrodkach referencyjnych. Dobowe wydalanie niefrakcjonowanych metoksykatecholamin w moczu jest jednym z najczęściej wykonywanych badań w Polsce, chociaż obecnie już niezalecanym w diagnostyce guzów chromochłonnych. Niemniej jednak, niski koszt badania i stosunkowo wysoka czułość przy zachowanej staranności oznaczeń w dalszym ciągu ma zastosowanie szczególnie w przypadkach guzów objawowych lub większych niż 2 cm [25].

Pomocnym badaniem może być również oznaczenie stężenia chromograniny A (CgA) w osoczu lub surowicy (czułość > 85%, swoistość > 90%) [26–28]; przy interpretacji wyniku należy zwrócić uwagę na możliwe wyniki fałszywie dodatnie: leczenie inhibitorami pompy protonowej oraz blokerami receptorów histaminowych typu  $H_2$ , współistnienie innych guzów neuroendokrynnych (szczególnie: rakowiaka, gastrinoma, glukagonoma), raka prostaty, w obecności wysokiego stężenia czynnika reumatoidalnego w klasie IgM, lub niektórych chorób zapalnych przewodu pokarmowego (*gastritis atrophicans* typu A).

Przy każdym podejrzeniu guza chromochłonnego na podstawie obrazu klinicznego, wyników badań obrazowych lub laboratoryjnych, wskazane jest skierowanie chorego do ośrodka referencyjnego. U chorych z rozpoznaniem guzem chromochłonnym należy wykonać badania genetyczne w kierunku mutacji genów o wskazanym związku z rozwojem guza chromochłonnego.

## 3. Badania w kierunku pierwotnego hiperaldosteronizmu

Badaniem przesiewowym w kierunku pierwotnego hiperaldosteronizmu jest **ocena wskaźnika aldosteronowo-reninowego w osoczu** (ARR, *aldosterone-renin ratio*), wyliczanego z ilorazu stężenia aldosteronu (ng/dl) oraz aktywności reninowej osocza (ng/ml/h) lub stężenia reniny, oznaczanych rano, po 2 godzinach od pionizacji, pobranych w pozycji siedzącej. Podstawowa interpretacja: za rozpoznaniem pierwotnego hiperaldosteronizmu przemawia współlistnienie ARR > 30 oraz stężenie aldosteronu powyżej 10–15 ng/dl [29, 30]. Przy interpretacji ARR należy uwzględnić wpływ przyjmowanych leków (tab. IV). Przed planowaną diagnostyką, u chorego zaleca się uzupełnienie niedoboru potasu i w miarę możliwości modyfikację leczenia hipotensyjnego (długodziałający antagoniści wapnia i  $\alpha_1$ -adrenolityki minimalnie wpływają na wartość ARR) oraz zastosowanie diety bez ograniczenia podaży sodu.

Pacjenci z nieprawidłowymi wynikami wyżej wymienionych oznaczeń wymagają dalszej diagnostyki w ośrodkach referencyjnych. W przypadku potwierdzenia pierwotnego hiperaldosteronizmu u chorych kwalifikowanych do leczenia operacyjnego, niezależnie od obecności guza nadnercza, należy rozważyć wykonanie cewnikowania żył nadnerczowych w celu oceny lateralizacji wydzielania aldosteronu. Scyntygrafia nadnerczy ze znakowanym jodocholesterolem jest obecnie zdecydowanie rzadziej wykorzystywana.

## 4. Badania w kierunku hiperandrogenizmu

U kobiet z guzem nadnercza, z zespołem hiperandrogenizacji zaleca się oznaczenie testosteronu całkowitego, siarczianu dehydroepiandrosteronu (DHEA-S) i 17(OH)-progesteronu. Duże stężenia testosteronu (przekraczające 200 ng/dl), DHEA-S (> 800  $\mu$ g/dl) i 17(OH)-progesteronu częściej towarzyszą ACC [11, 31]. Nieprawidłowości w oznaczeniach hormonalnych wymagają różnicowania z zespołem policystycznych jajników oraz wrodzonym przerostem nadnerczy [32, 33].

## IV. Jakie są wskazania do leczenia operacyjnego incydentaloma?

Leczenie operacyjne stanowi integralny i bardzo ważny element w terapii chorych ze zmianami w nadnerczach. Leczenia operacyjnego wymagają pacjenci z incydentaloma nadnercza o charakterystyce obrazowej mogącej odpowiadać nowotworom złośliwym (**wskazania onkologiczne**) lub potwierdzonej czynności hormonalnej (**wskazania endokrynologiczne**).

Tabela IV. Leki mogące mieć wpływ na ARR i zalecany czas ich odstawienia przed badaniem [7, 18, 29]

Grupa leków	Wpływ na			Czas odstawienia przed badaniem
	ARO	Aldo	ARR	
ACEI/ATRI	↑↑	↓	↓	2 tygodnie
Progestageny	↑↑	↑	↓	4 tygodnie
Diuretyki/spironolakton/eplerenon	↑↑	↑	↓	4 tygodnie

ARO — aktywność reninowa osocza; Aldo — aldosteron; ARR — wskaźnik aldosteron/aktywność reninowa osocza; ACEI — inhibitory konwertazy angiotensyny; ATRI — inhibitory receptora angiotensyny

### 1. Wskazania onkologiczne

**Podstawowym i najważniejszym kryterium** jest obraz guza w badaniach radiologicznych, który nie odpowiada gruczolakom (gęstość powyżej 30 j.H. w I fazie badania CT, wypłukiwanie środka cieniującego < 50% w 10. min albo brak lipidów w badaniu MR) (tab. III).

Do **kryteriów pomocniczych** zalicza się:

- wielkość guza (średnica > 5 cm),
- szybkie lub bardzo szybkie powiększanie się guza (tab. 3).

Wskazania do operacji usunięcia przerzutów do nadnercza należy rozpatrywać indywidualnie, jeżeli zostało usunięte ognisko pierwotne i nie stwierdza się innych przerzutów.

### 2. Wskazania endokrynologiczne

- Wszystkie przypadki podejrzenia guza chromochłonnego, gdyż nawet nieme klinicznie guzy mogą być przyczyną przełomu nadciśnieniowego, na przykład w trakcie zabiegów operacyjnych z innych przyczyn.
- ACTH-niezależny CS. Z uwagi na zwiększoną śmiertelność chorych z CS guzy produkujące w nadmiarze kortyzol powinny być usunięte. Kwalifikacja do leczenia operacyjnego może być trudna u chorych z ACTH-niezależnym CS i obustronnymi guzami nadnerczy. Pewne kontrowersje budzi leczenie operacyjne chorych z subkliniczną hiperkortyzolemią. Leczenie operacyjne należy rozważać zwłaszcza u chorych młodszych, z chorobami mogącymi mieć związek z nadmiarem kortyzolu (np. niedawne rozpoznanie lub pogorszenie kontroli farmakologicznej nadciśnienia tętniczego, cukrzyca typu 2 lub osteoporozy) [21, 34, 35].
- Pierwotny hiperaldosteronizm. U chorych z pierwotnym hiperaldosteronizmem w przebiegu gruczolaka nadnerczy (zespół Conna), w pierwszej kolejności należy rozważyć leczenie operacyjne.
- Zespół hiperandrogenizacji związany z guzem nadnerczy.

### 3. Rodzaje operacji

O wyborze metody operacyjnej powinno przede wszystkim decydować doświadczenie i umiejętności zespołu przeprowadzającego zabieg. Dodatkowymi czynnikami mającymi wpływ na decyzję są: wielkość guza, wskazania do leczenia chirurgicznego, ryzyko związane z chorobami współistniejącymi, uwarunkowania anatomiczne, budowa ciała chorego oraz możliwości techniczne oddziału.

Pojawienie się w latach 90. XX wieku małoinwazyjnych metod operacji nadnerczy zmieniło obraz współczesnej chirurgii, nie zmieniając jednak wskazań do interwencji chirurgicznej, zasad wykonywania operacji, jej celu ani zakresu. Bezpieczeństwo, korzyści i satysfakcja pacjentów z jednoczesnym uzyskaniem dobrych wyników z obniżeniem liczby powikłań około- i pooperacyjnych sprawiła, że metoda wideoskopowa/laparoskopowa stała się operacją referencyjną. Uniwersalność metody laparoskopowej (dostęp boczny do nadnercza od strony jamy otrzewnowej) doprowadziła do tego, że około 85% ośrodków stosuje ją jako podstawową metodę leczenia operacyjnego. Dlatego też, aktualnie możemy mówić nie o wskazaniach do jej wykonywania, lecz o przeciwwskazaniach, które powodują wybór operacji otwartych, klasycznych [36–38].

Wskazania do adrenalectomii metodą otwartą, klasyczną:

- chory z dużymi guzami nadnercza (> 8 cm);
- u chorych na ACC wykazującego cechy inwazyjności, takie jak: miejscowe naciekanie, powiększenie węzłów chłonnych, występowanie przerzutów do narządów odległych;
- u chorych wymagających reoperacji nadnercza.

Rzadko wykonuje się klasyczne — otwarte lub laparoskopowe nieresekcyjne, oszczędzające adrenalectomie. Ideą tych operacji jest usunięcie zmiany odpowiadającej za wskazanie do operacji (guz) z pozostawieniem części dobrze ukrwionej niezmiętej kory nadnercza. Pozwala to zachować funkcję nadnercza, a w konsekwencji uniknąć leczenia substytucyjnego [37, 39]. Wskazania do oszczędzającej, nieradykalnej adre-

nalektomii pozostają niejasno zdefiniowane, ten rodzaj operacji można rozważyć u chorych między innymi:

- zakwalifikowanych do adrenalektomii obustronnej;
- z dziedzicznymi zespołami wielogruzołakowatości wewnątrzwydzielniczej, których składową jest guz chromochłonny;
- z torbielą rzekomą lub torbielą endotelialną nadnercza.

## V. Przygotowanie do operacji i opieka pooperacyjna

### 1. Guz chromochłonny wykryty przypadkowo

Zasadniczą rolę w przygotowaniu chorego do leczenia operacyjnego odgrywa [24, 40–43]:

- właściwe wypełnienie łożyska naczyniowego;
- normalizacja ciśnienia tętniczego krwi, w tym opóźnienie napadowych zwyczajów ciśnienia tętniczego oraz objawów zależnych od nadmiaru krążących katecholamin, które mogą zostać uwolnione podczas samego zabiegu operacyjnego;
- zwolnienie częstotliwości rytmu serca.

Przygotowanie obejmuje okres 2–3-tygodniowego leczenia blokerami receptorów alfa:

- doksazosyna w stopniowo zwiększanej dawce, od 1 mg do 12–16 mg/dobę w dniach poprzedzających operację, zazwyczaj w 3 dawkach podzielonych;
- fenoksybenzamina (import docelowy) — w dawce 20–100 mg/dobę doustnie w 2–3 dawkach podzielonych.

Antagoniści wapnia (pochodne dihydropirydyny) mogą być również stosowane w skojarzeniu z blokerami receptorów alfa jako przygotowanie do zabiegu operacyjnego. U chorych z nasiloną tachykardią lub towarzyszącymi zaburzeniami rytmu należy rozważyć dołączenie selektywnego beta-adrenolityku, **ale zawsze po wcześniejszej blokadzie receptorów alfa**. Hipowolemia powinna zostać wyrównana zwiększoną podażą soli i płynów doustnie oraz dożylnymi wlewami 0,9% NaCl w dobie przed zabiegiem i w trakcie operacji. Napadowy wzrost ciśnienia tętniczego podczas operacji należy opanować, podając doraźnie: fentolaminę (import docelowy) *i.v.* w dawce 2–5 mg (powtarzając dawkę w razie potrzeby), nitroprusydek sodu *i.v.* albo urapidil *i.v.* **Największym zagrożeniem dla chorego w czasie zabiegu operacyjnego i po nim jest jednak hipotensja.** Nagły spadek stężenia katecholamin powoduje rozszerzenie łożyska naczyniowego i zmniejszenie pojemności minutowej serca, co przy wyjściowo zmniejszonej wolemii i utracie krwi podczas zabiegu może skutkować gwałtownym obniżeniem ciśnienia tętniczego.

Za właściwe przygotowanie do zabiegu operacyjnego uważa się stan:

- gdy w 24-godzinnym okresie przed zabiegiem operacyjnym nie stwierdza się istotnych zwyczajów

ciśnienia tętniczego > 160/90 mm Hg i epizodów hipotensji ortostatycznej < 80/45 mm Hg;

- nie ma tachykardii spoczynkowej ani istotnych zaburzeń rytmu serca;
- w okresie 7 dni poprzedzających operację nie stwierdza się w EKG uniesienia odcinka ST-T i odwrócenia załamka T.

Ze względu na brak możliwości jednoznacznego rozpoznania histopatologicznego złośliwego guza chromochłonnego, chorzy wymagają **dożywniej obserwacji ambulatoryjnej**.

### 2. Pierwotny hiperaldosteronizm przypadkowo wykryty

Przygotowanie do zabiegu wymaga przede wszystkim uzupełnienia niedoboru potasu [9, 30, 44–46]. Osiąga się to, stosując dietę niskosodową i bogatopotasową oraz podając spironolakton w dawce 100–400 mg/dobę przez kilka tygodni przed zabiegiem. Za właściwe przygotowanie do zabiegu operacyjnego uważa się normalizację ciśnienia tętniczego i normokaliemię.

Po operacji zaleca się odstawienie preparatów potasu i spironolaktonu oraz stopniową redukcję dawek leków hipotensyjnych. Konsekwencją zmniejszania wydzielania aldosteronu przez zdrowe nadnercze może być hiperkaliemia. Zwykle wystarczające jest stosowanie diety bogatosodowej, rzadko chorzy wymagają czasowego stosowania fludrokortyzonu. Wskaźnikiem skutecznego leczenia operacyjnego jest normalizacja stężenia aldosteronu i ARO.

W przypadku idiopatycznego, obustronnego przerostu kory nadnerczy, metodą z wyboru jest leczenie farmakologiczne polegające na podawaniu spironolaktonu początkowo w dawce 100–200 mg/dobę. Do kontynuacji leczenia zwykle wystarczające są dawki mniejsze około 50–100 mg/dobę. Innym lekiem jest eplerenon (kompetycyjny antagonistą aldosteronu), którego stosowanie można rozważyć w przypadkach przerostu kory nadnerczy.

### 3. Subkliniczna hiperkortyzolemia

W przypadkach subklinicznej hipokortyzolemii zwykle nie stosuje się inhibitorów steroidogenezy. Chorzy z subkliniczną nadprodukcją glukokortykosteroidów zawsze **wymagają** osłony steroidowej podczas zabiegu operacyjnego i po nim (w dniu zabiegu należy podać 100–200 mg hydrokortyzonu *i.v.*, a następnie w kolejnych dniach w dawkach stopniowo malejących do doustnej dawki substytucyjnej). Pooperacyjna niedoczynność kory nadnerczy to najpewniejsze potwierdzenie rozpoznania subklinicznej hipokortyzolemii. Po skutecznym leczeniu operacyjnym funkcja nadnerczy powraca do normy zwykle po 6–24 miesiącach. Trwała niedoczynność kory nadnerczy po jednostronnym zabiegu operacyjnym jest bardzo rzadka [7, 9, 21, 36].



#### 4. Rak kory nadnerczy (ACC)

U chorych z podejrzeniem ACC zabieg operacyjny powinien być **wykonany w osłonie steroidowej**, o ile w toku badań przedoperacyjnych wykazano czynny hormonalnie guz nadnercza. W leczeniu farmakologicznym w uzupełnieniu leczenia operacyjnego należy rozważyć stosowanie mitotanu [5, 6, 31].

#### 5. Niedoczynność kory nadnerczy

Obustronne guzy nadnerczy (np. przerzuty, chłoniak, gruźlica) mogą wywołać niedoczynność nadnerczy, gdy zniszczeniu ulegnie 90% kory. Najczęstszą przyczyną są zmiany przerzutowe do nadnerczy. W grupie tych chorych, jeżeli są oni kwalifikowani do leczenia operacyjnego usunięcia zmienionego nadnercza, a nie systemowej chemioterapii, wymagany jest zabieg w osłonie steroidowej.

#### 6. Nieczynne hormonalnie guzy nadnerczy

Większość przypadkowo rozpoznawanych guzów nadnerczy nie wykazuje żadnej, również subklinicznej aktywności hormonalnej i w związku z tym, nie wymaga przygotowania do zabiegu operacyjnego. Postępowanie pooperacyjne jest zależne od rozpoznania histopatologicznego i oceny funkcji nadnerczy po operacji; obejmuje poza badaniem podmiotowym i przedmiotowym, ocenę stężenia kortyzolu i ACTH oraz elektrolitów w surowicy w godzinach porannych. Odsetek chorych, u których dochodzi do rozwoju pooperacyjnej niedoczynności kory nadnerczy lub obniżenia rezerwy nadnerczowej po jednostronnej adrenalektomii jest niewielki [41].

### VI. Jakie są trudności w ocenie histopatologicznej guzów nadnercza?

Pomimo istotnego rozwoju dodatkowych technik histopatologicznych (np. immunohistochemii), diagnostyka morfologiczna resekowanych guzów nadnercza pozostaje wciąż dużym wyzwaniem i nadal bywa obarczona błędem, na przykład odsetek początkowych nieprawidłowych rozpoznań histopatologicznych w Niemczech oszacowano na 13% [5]. W pooperacyjnej diagnostyce morfologicznej guzów nadnercza wyraźnie dominują nowotwory, zarówno pierwotne, jak i przerzutowe (tab. V).

Trudności jakie napotyka patomorfolog w trakcie diagnostyki morfologicznej związane są z jej czterema podstawowymi celami, które zmierzają do ustalenia:

1. Czy guz jest nowotworem, czy zmianą nienowotworową?
2. Czy nowotwór ma charakter pierwotny czy wtórny (przerzut do nadnercza)?
3. Czy nowotwór wywodzi się z kory czy rdzenia nadnercza?

Tabela V. Klasyfikacja WHO nowotworów nadnercza [47]

PIERWOTNE NOWOTWORY NADNERCZA	
<b>Nowotwory kory nadnercza</b>	
Rak kory nadnercza	8370/3
Gruźlak kory nadnercza	8370/0
<b>Nowotwory rdzenia nadnerczy</b>	
Guz chromochłonny złośliwy	8700/3
Guz chromochłonny łagodny	8700/0
Złożony guz chromochłonny/przyzwojak	
<b>Inne nowotwory nadnercza</b>	
Adenomatoid tumor	9054/0
Sex-cord stromal tumor	8590/1
Myelolipoma	8870/0
Teratoma	9080/1
Schwannoma	9560/0
Ganglioneuroma	9490/0
Angiosarcoma	9120/3
<b>NOWOTWORY PRZERZUTOWE</b>	

4. Czy nowotwór nadnercza ma charakter łagodny (np. gruźlak kory nadnercza), czy jest zmianą złośliwą (np. rak kory nadnercza)?

Ad 1. Dużą część zmian w obrębie nadnerczy stanowią guzy nienowotworowe, jednak są one stosunkowo rzadko leczone chirurgicznie i stanowią mniejszość pooperacyjnych rozpoznań patomorfologicznych. Do tego typu zmian należą między innymi guzowe rozrosty kory nadnercza, torbiele nadnerczy (rzekome i prawdziwe), jak również zmiany zapalne (np. gruźlicze) [48, 49].

Ad 2. Nadnercza są częstym miejscem przerzutowania nowotworów złośliwych. Są one czwartym, co do częstości miejscem (po płucach, wątrobie i kościach) występowania przerzutów; według danych bibliograficznych 27% chorych zmarłych z powodu choroby nowotworowej ma przerzuty w nadnerczach. Najczęściej są to przerzuty raka płuc, piersi, nerki, przewodu pokarmowego oraz czerniaka [47]. W części przypadków przerzuty nowotworowe mogą stanowić problem w różnicowaniu z guzami pierwotnymi, przede wszystkim pochodzenia korowego. W praktyce dotyczy to głównie guzów zbudowanych z komórki o jasnej cytoplazmie, takich jak rak jasnokomórkowy nerki (CCRCC, *clear cell renal cell carcinoma*) lub guzów o architektonice trabekularnej, takich jak rak wątrobowokomórkowy (HCC, *hepatocellular carcinoma*). W takich sytuacjach zasadniczą rolę w ustaleniu prawidłowego rozpoznania odgrywa immunohistochemiczna ocena markerów różnicowania korowego. Spośród licznych markerów mających zastosowanie w identyfikacji pierwotnych

guzów kory nadnercza największą wartość praktyczną (stosunkowo wysoka czułość i specyficzność) wykazują: *steroidogenic transcription factor-1* (Ad4BP/SF-1), melan-A (MART-1) i alfa-inhibina. Należy jednak pamiętać, że w pewnym odsetku guzów pozanadnerczowych wyżej wymienione markery mogą wykazywać pozytywną reakcję, na przykład RCC w 10% wykazuje dodatnią reakcją z melan-A, a w 9% z alfa-inhibiną [50]. Z tego względu w panelu immunohistochemicznym pomocne bywa uwzględnienie markerów dodatkowych, typowych dla pierwotnego nowotworu pozanadnerczowego, na przykład Hep-Par-1 wykazującego pozytywną reakcję w HCC, PAX8 dodatniego w RCC, czy TTF-1 pozytywnego w dużej części raków płuca. Nowotwory przerzutowe w większości zachowują morfologię oraz immunofenotyp guza pierwotnego, zatem dobór panelu immunohistochemicznego nie odbiega od standardów diagnostycznych typowych dla zmian pierwotnych. Należy podkreślić ogromne znaczenie danych klinicznych (np. szczegółowa informacja o przebytych chorobach nowotworowych) w racjonalnym zaplanowaniu, morfologicznej diagnostyki różnicowej pierwotnych i wtórnych guzów nadnercza.

Ad 3. W rutynowym barwieniu histopatologicznym hematoksylina i eozyna (HE) czasami trudności może sprawić różnicowanie pomiędzy guzem chromochłonnym a guzem kory nadnercza (przede wszystkim ACC). Pomocne w takich sytuacjach jest zastosowanie barwień immunohistochemicznych. Największe zastosowanie w różnicowaniu guzów pochodzenia korowego i rdzeniowego ma chromogranina A, która jest niemal zawsze negatywna w guzach korowych i wykazuje pozytywną reakcję w 100% guzów chromochłonnych. Inne markery neuroendokrynne (synaptofizyna, NSE) mają mniejsze zastosowanie; mimo że niemal zawsze wykazują pozytywną reakcję w guzach pochodzenia rdzeniowego, to również są dodatnie w znacznej części guzów korowych (np. synaptofizyna daje pozytywną reakcję w 67% guzów kory). Markery typowe dla guzów kory nadnercza mogą wykazywać w niewielkiej grupie guzów chromochłonnych reakcję dodatnią, na przykład inhibina i melan A w 6%, a kalretynina w 14% guzów chromochłonnych [51].

Ad 4. Najistotniejszym problemem diagnostyki morfologicznej guzów nadnercza pozostaje wciąż określenie potencjału złośliwości zmiany; odnosi się to przede wszystkim do guzów kory nadnercza. Oprócz cech naciekania miejscowego i przerzutów odległych nie istnieją żadne izolowane, pojedyncze cechy morfologiczne określające złośliwość zmiany. We wstępnej diagnostyce różnicowej pomocne są podstawowe parametry oceny makroskopowej. Gruczolaki kory nadnercza ważą przeważnie poniżej 50 g, są zmianami dobrze odgraniczonymi, nieotorebkowanymi lub otoczonymi

torebką (prawdziwą lub rzekomą). Makroskopowo są zazwyczaj guzami o jednorodnej, litej strukturze i jednolitym, zwykle żółtawym lub żółtawo-pomarańczowym kolorze. Natomiast ACC są przeważnie guzami dużymi, ważącymi powyżej 100 g i mierzącymi powyżej 6 cm w największym wymiarze. Makroskopowo są one zazwyczaj guzami heterogennymi morfologicznie, o niejednorodnym kolorze (od żółtawo-pomarańczowego do brunatnego) i policyklicznej, zrazowatej strukturze z pasmami włóknienia, często zawierają pola martwicy i wylewów krwi. Raki kory nadnercza mogą być guzami dobrze odgraniczonymi, jednak często naciekają otaczające tkanki i niekiedy przylegające narządy, na przykład nerkę czy wątrobę [52].

Jednak zasadniczą rolę w identyfikacji potencjału złośliwości guzów kory nadnercza odgrywa analiza licznych parametrów mikroskopowych. Dotychczas opracowano kilka wieloczynnikowych systemów oceny potencjału złośliwości pierwotnych guzów kory. Część z nich bazuje wyłącznie na cechach morfologicznych, niektóre zawierają również kryteria kliniczne i biochemiczne. Najpowszechniej stosowanym i chyba najlepiej sprawdzonym systemem skoringowym jest system Weissa zalecanym również przez Polskie Towarzystwo Patologów [49]. Oparty jest on na ocenie 9 cech histologicznych, każda z nich o wartości 1 punktu. System Weissa nie jest doskonały, największą jego wadą jest mała powtarzalność oraz duży subiektywizm w ocenie niektórych parametrów. W związku z tym Aubert i wsp. zaproponowali jego modyfikację z wykluczeniem cech budzących najwięcej kontrowersji (tab. VI). Guzy wykazujące 3 lub więcej punktów w każdym systemie korelują ze złośliwym przebiegiem i są rozpoznawane jako ACC [53].

Innym, dość powszechnie stosowanym systemem oceny złośliwości guzów kory nadnercza jest system van Slooten, w którym analizie podlega 7 cech histologicznych o przypisanej różnej wartości numerycznej (1,6–9,0). Sumaryczna wartość cech (tzw. indeks van Slooten [VSI])  $\geq 8$  koreluje ze złośliwym przebiegiem guza [54].

Należy podkreślić, że ze względu na odmienności morfologiczno-kliniczne guzów kory nadnercza u dzieci (zazwyczaj mniej agresywny przebieg kliniczny przy podobnym obrazie histopatologicznym) wyżej wymienione systemy mogą być stosowane wyłącznie u osób dorosłych (> 20. roku życia). Problematyczne może być również zastosowanie kryteriów systemu Weissa i systemu zmodyfikowanego dla jednego z podtypów guzów kory nadnercza, którymi są nowotwory oksyfilne/onkocytarne (*oncocytic adrenocortical tumors*) [51, 53–6].

Podobnie jak w grupie guzów wywodzących się z kory nadnercza, ocena złośliwości guza chromochłon-

Tabela VI. Histologiczne kryteria oceny potencjału złośliwości guzów kory nadnercza [53]

	System Weissa	Zmodyfikowany system Weissa
Atypia jądrowa dużego stopnia (stopień zróżnicowania jądrowego 3 lub 4 według Fuhrman)	√	–
Indeks mitotyczny > 5 figur podziału na 50 dużych pól widzenia	√	√ × 2
Atypowe mitozy	√	√
≤ 25% komórek o jasnej cytoplazmie w utkaniu guza	√	√ × 2
Rozlany układ architektoniczny w ponad 1/3 utkania guza	√	–
Martwica	√	√
Naciekanie żył (naczyń o mięśniowej ścianie)	√	–
Naciekanie naczyń zatokowych (bez mięśniowej ściany)	√	–
Naciekanie torebki guza	√	√

nego jest dużym problemem diagnostyki histopatologicznej. Na podstawie aktualnej klasyfikacji WHO nowotworów endokrynnych złośliwość guzów chromochłonnych jest definiowana wyłącznie na podstawie obecności przerzutów do miejsc, w których tkanka przyzwojowa nie występuje. Istotnym problemem w diagnostyce morfologicznej jest określenie ryzyka złośliwego przebiegu guza w momencie gdy przerzuty nie występują. Trzeba podkreślić, że nie ma jasno zdefiniowanych kryteriów pozwalających na różnicowanie łagodnych i złośliwych guzów chromochłonnych. Cechami mikroskopowymi częściej pojawiającymi się w guzach złośliwych są: struktura o wyraźnej guzkowości, rozległa martwica, brak ciałek hialinowych, wysoki indeks mitotyczny, obecność atypowych figur podziału mitotycznego, brak komórek podporowych (identyfikowanych barwieniem immunohistochemicznym S100) oraz indeks proliferacyjny Ki-67 (MIB-1) powyżej 2,5%. Podobnie jak w przypadku guzów kory nadnercza w diagnostyce histopatologicznej guzów chromochłonnych, stosowane są systemy punktowe polegające na ocenie licznych cech morfologicznych [53]. Obecnie najczęściej stosowanym systemem jest system zaproponowany przez Thompsona *Pheochromocytoma of the Adrenal gland Scoring Scale* (PASS score). Polega on na analizie licznych cech morfologicznych, którym przypisuje się 1 lub 2 punkty. Cechami 2-punktowymi są: architektonika guza z tworzeniem dużych gniazd lub rozlany typ wzrostu, obecność martwicy, duża komórkowość, monotonia komórkowa, obecność komórek wrzecionowatych, > 3 mitozy/10 dużych pól widzenia, atypowe mitozy, naciekanie tkanki tłuszczowej. Cechami 1-punktowymi (o mniejszej wadze) są: wrastanie komórek guza do naczyń, naciekanie torebki, pleomorfizm jądrowy i nadbarwliwość jąder. Każdy guz może uzyskać maksymalnie 20 punktów. Łagodne guzy chromochłonne wykazują w systemie PASS poniżej 4 punktów, złośliwe guzy chromochłonne

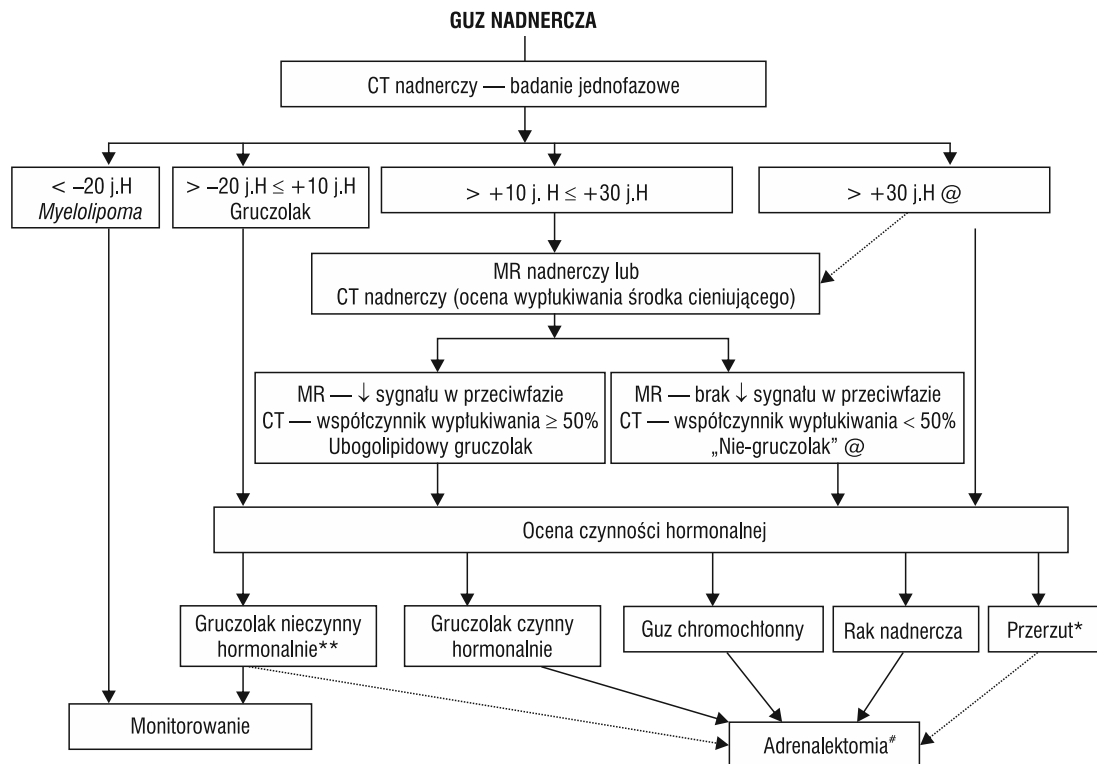
wykazują powyżej 6 punktów, natomiast chorzy wykazujący powyżej 4 punktów powinni być monitorowani pod kątem wznowy guza. Obecnie zalecany jest duży krytycyzm przy posługiwaniu się tym systemem. Poza systemem zaproponowanym przez Thompsona, który bazuje jedynie na ocenie cech histologicznych, w literaturze przedstawiane są także inne propozycje oceny różnicowania guzów chromochłonnych. Wśród nich najistotniejszy jest japoński system skoringowy według Kimury, który bazuje na ocenie oprócz cech histologicznych również indeksu proliferacyjnego Ki-67 i typu produkowanych przez guz katecholamin [54]. Należy podkreślić, że niestety na dzień dzisiejszy brak jest złotego, zaakceptowanego przez wszystkich, standardu histopatologicznego do różnicowania łagodnych i złośliwych guzów chromochłonnych.

## VII. Jak należy monitorować guzy nadnerczy niezakwalifikowane do leczenia operacyjnego?

**Nie ma jednoznacznego konsensusu** dotyczącego postępowania z guzami nadnerczy wykrytymi przypadkowo, których nie zakwalifikowano do leczenia operacyjnego. Badania kontrolne (obrazowe i laboratoryjne) należy ustalać indywidualnie, biorąc pod uwagę między innymi wielkość, obraz i dynamikę wzrostu guza, objawy kliniczne, wyniki badań hormonalnych oraz choroby współistniejące (w tym choroby nowotworowe) [57–63].

### 1. Badania obrazowe

— Do podstawowych badań monitorujących wielkość guza zalicza się: USG jamy brzusznej i CT nadnerczy — badanie jednofazowe. Ultrasonografia jest tanią, bezpieczną i dobrą metodą do monitorowania guzów nadnerczy, zwłaszcza o średnicy > 3 cm zlokalizowanych po stronie prawej.



**Rycina 1.** Proponowana diagnostyka przypadkowo wykrytego guza nadnerczy. W wielu ośrodkach CT nadnerczy z podaniem środka cieniującego (ocena wyplukiwania) jest badaniem pierwszego rzutu w diagnostyce guzów nadnerczy; @ — indywidualne podejście do zmian ogniskowych — należy uwzględnić obraz kliniczny, choroby współistniejące, wielkość zmiany, dynamikę wzrostu. Należy również rozważyć wskazania do innych badań dodatkowych — scyntygrafia, PET-CT, biopsja; \*wskazana lokalizacja ogniska pierwotnego. Operacyjne usunięcie przerzutu do nadnercza można rozważać w przypadku izolowanych przerzutów i usunięcia ogniska pierwotnego; \*\*wskazania do operacji u chorych z gruczolakami nieczynnymi hormonalnie należy ustalać indywidualnie, biorąc pod uwagę, m.in. wielkość zmiany, dynamikę wzrostu, wiek chorego i współistniejące choroby; #hormonalnie czynne guzy nadnercza (zwłaszcza guzy chromochłonne) wymagają leczenia operacyjnego po uprzednim przygotowaniu farmakologicznym; CT — tomografia komputerowa, MR — rezonans magnetyczny, j.H — jednostki Hounsfielda

- Gdy średnica guza nadnercza jest  $\leq 3$  cm, a obraz odpowiada typowemu, bogatolipidowemu gruczolakowi, zalecane jest wykonanie kontrolnych badań obrazowych co 12 miesięcy. W przypadku guzów większych albo o mniej charakterystycznym fenotypie, w pierwszym roku obserwacji należy rozważyć kontrole co 3–6 miesięcy, a następnie co 12 miesięcy.
- Jeżeli zmiana w nadnerczu nie budzi niepokoju onkologicznego i nie powiększa się w kontrolnych badaniach obrazowych, można zaprzestać kontroli po 4 latach. W dalszej obserwacji ryzyko transformacji do zmiany złośliwej jest bliskie zeru.

## 2. Badania hormonalne

- Postępowanie z guzami nadnerczy nie wykazującymi aktywności hormonalnej podczas obserwacji ambulatoryjnej (badanie podmiotowe i przedmiotowe), może obejmować jedynie wybiórczą ocenę hormonalną co 12 miesięcy. Rekomenduje się przesiewową

- ocenę testu z 1 mg deksametazonu i ewentualnie badania przesiewowe w kierunku guza chromochłonnego. Guzy powyżej 3 cm częściej wykazują aktywność hormonalną częściej niż guzy mniejsze [61]. Ryzyko nadmiernej sekrecji hormonów przez guz nadnercza osiąga *plateau* po 3–5 latach [58], więc dalsza kontrola chorych nie jest już konieczna.
- Chorzy z podejrzeniem subklinicznej hipokortyzolemii wymagają wykonania kontrolnych testów oceniających funkcję osi adrenokortykotropowej oraz dokładną ocenę przebiegu chorób związanych z nadmiarem glukokortykosteroidów (otyłość, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, osteoporoza).
- Ryzyko rozwoju guza chromochłonnego w początkowo nie budzącym niepokoju guzie nadnercza, jest bardzo niskie. Niestety obraz CT w tych przypadkach może sugerować gruczolaki kory nadnerczy o niskiej zawartości lipidów. Wtedy wykonanie badań hormonalnych może być kluczowe dla rozpoznania.



## VIII. Podsumowanie

Uproszczony algorytm postępowania diagnostycznego przedstawiono na rycinie 1.

- Incydentaloma nadnercza jest nieprawidłową masą tkankową o średnicy  $\geq 1$  cm, wykrytą przypadkowo w badaniu obrazowym klatki piersiowej lub jamy brzusznej. Każda zmiana ogniskowa w rzucie nadnerczy stwierdzona w badaniu USG wymaga potwierdzenia w badaniu tomografii komputerowej (CT) lub rezonansu magnetycznego (MR).
- Głównym celem badań obrazowych jest odróżnienie gruczolaków od innych zmian — „nie-gruczolaków”, wymagających dalszej diagnostyki w kierunku raka nadnercza, przerzutu do nadnercza lub guza chromochłonnego. Do podstawowych badań w diagnostyce obrazowej zalicza się: CT nadnerczy — badanie jednofazowe, CT nadnerczy — badanie z podaniem środka cieniującego (ocena wypłukiwania), MR nadnerczy (najczęściej bez podania środka kontrastującego).
- U wszystkich chorych z incydentaloma nadnerczy, niezależnie od obrazu klinicznego oraz chorób współistniejących, zaleca się ocenę w kierunku guza chromochłonnego oraz hiperkortyzolemii. Badania w kierunku pierwotnego hiperaldosteronizmu są

wskazane u pacjentów z rozpoznaniem nadciśnieniem tętniczym lub hipokaliemią.

- Leczenia operacyjnego wymagają przypadkowo stwierdzone guzy nadnercza o charakterystyce obrazowej mogącej odpowiadać złośliwym nowotworom (wskazania onkologiczne) lub potwierdzonej czynności hormonalnej (wskazania endokrynologiczne). Podstawową metodą leczenia operacyjnego jest wideoskopowa/laparoskopowa adrenalektomia. Hormonalnie czynne guzy nadnercza (zwłaszcza podejrzenie guza chromochłonnego) wymagają leczenia operacyjnego po uprzednim przygotowaniu farmakologicznym.
- Badania kontrolne (obrazowe i laboratoryjne) u chorych niezakwalifikowanych do leczenia operacyjnego należy ustalać indywidualnie, biorąc pod uwagę między innymi wielkość, obraz i dynamikę wzrostu guza, objawy kliniczne, wyniki badań hormonalnych i choroby współistniejące.

## Podziękowania

Autorzy pragną bardzo podziękować za wkład w przygotowanie ostatecznej wersji zaleceń następującym osobom: Ewa Chmielik, Wojciech Jeske, Kornelia Hasse-Lazar, Beata Matuszek, Janusz Myśliwiec.