

肾上腺疾病专题

· 综述 ·

肾上腺意外瘤的评估与管理

王晓玮^{1,2} 陈国芳¹ 徐书杭¹ 刘超¹¹南京中医药大学附属中西医结合医院内分泌科 210028; ²南京中医药大学 210023

通信作者:徐书杭, Email: shuhangxu@163.com; 刘超, Email: liuchao@nfm.cn.com

【摘要】 肾上腺意外瘤(adrenal incidentalomas, AI)的检出率日渐增高。初诊 AI 时需要结合影像学检查和生化检测评估其良、恶性和有无内分泌功能。恶性或功能性 AI 患者行手术治疗,未行手术治疗的患者随访观察。规范的 AI 管理流程是 AI 正确诊断和治疗的保障。

【关键词】 肾上腺意外瘤;影像学评估;生化评估

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20200622-06058

Evaluation and management of adrenal incidentalomas Wang Xiaowei^{1,2}, Chen Guofang¹, Xu Shuhang¹, Liu Chao¹. ¹Department of Endocrinology and Metabolism, Affiliated Hospital of Integration of Chinese and Western Medicine in Jiangsu Province, Nanjing 210028, China; ²Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210023, China

Corresponding author: Xu Shuhang, Email: shuhangxu@163.com; Liu Chao, Email: liuchao@nfm.cn.com

【Abstract】 The identification of adrenal incidentalomas (AI) has been increased recently. Imaging exams and biochemical tests should be combined to evaluate the nature and endocrinological level of AI. Functional or malignant AI requires surgical intervention while there needs to be an appropriate plan for follow-up if surgical intervention is not planned. A standardized algorithm to approach the workup of patients with adrenal incidentaloma will ensure proper diagnosis and treatment.

【Key words】 Adrenal incidentaloma; Imaging exams; Biochemical tests

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20200622-06058

肾上腺意外瘤(adrenal incidentalomas, AI)指因与肾上腺疾病无关的症状行影像学检查或体检时意外发现的肾上腺肿瘤,严格意义上不包括在恶性肿瘤临床分期及随访时发现的肾上腺占位病变^[1]。AI 的患病率一般通过影像学或尸检进行推测。国外流行病学研究中, AI 尸检的检出率约为 2%, 随着年龄的增加可上升至 8%。影像学研究显示, AI 在 50 岁左右的检出率约为 3%, 在老年患者中可增加至 10%, 儿童 AI 则极为罕见^[1-2]。AI 可分为原发性 AI 或转移性 AI、良性 AI 或恶性 AI、功能性 AI 或无功能性 AI。尽管绝大部分 AI 为良性的、无功能腺瘤, 但仍有小部分与激素(皮质醇、醛固酮、儿茶酚胺等)分泌异常有关, 甚至可能为恶性肿瘤(原发性肾上腺肿瘤或转移瘤)。区分 AI 是否为功能性或恶性肿瘤, 是其评估和管理的关键。

1 评估

临床上发现 AI 后, 一般通过影像学检查和生化

检测对其恶性风险和内分泌功能进行评估, 以确定是否需要手术干预或进行其他治疗。

1.1 影像学评估 AI 评估常用的影像学技术有计算机断层扫描术(CT)、磁共振成像(MRI)、正电子计算机断层扫描显像(positron emission computed tomography, PET-CT), 必要时行肾上腺活检, 以鉴别良性肾上腺腺瘤和其他病变。

1.1.1 CT 平扫 CT 平扫鉴别良性肾上腺腺瘤和其他病变(如转移瘤)的特异性较高, 是临床上最常用的影像学检查方法。若 AI 边缘光滑、CT 值 ≤ 10 HU 且密度均匀、瘤体 < 4 cm, 则基本可以判定为良性, 无须进一步检查^[1,3]。

肿瘤大小和 CT 值可以为 AI 良、恶性的鉴别提供依据。肿瘤直径 < 4 cm、 $4 \sim 6$ cm、 > 6 cm 的恶性率分别为 2%、6%、25%^[4]。以 4 cm 为切点诊断恶性肿瘤的敏感性为 93%, 特异性为 42%^[5], 但仅凭肿瘤大小并不能确定 AI 的良、恶性, 需综合平扫 CT

值进行判断。腺瘤因瘤内常含脂质成分,平扫 CT 值较低。研究发现,CT 值 ≤ 10 HU 诊断富脂腺瘤的敏感性为 71%,特异性为 98%^[6]。但大部分乏脂性腺瘤 CT 值 > 10 HU,无法与恶性肿瘤区分。因此,当 CT 值 > 10 HU 时,需要进一步行 CT 增强扫描、MRI 等检查以区分肾上腺皮质癌、转移瘤、嗜铬细胞瘤和乏脂性腺瘤。有报道显示,一般嗜铬细胞瘤或恶性肿瘤的 CT 值 > 30 HU,乏脂性腺瘤 CT 值为 11 ~ 30 HU^[6]。

1.1.2 CT 增强扫描 CT 平扫虽然可以诊断富脂腺瘤,但无法区分乏脂性腺瘤和恶性肿瘤,需进一步行 CT 增强扫描。肾上腺增强 CT 一般行三期扫描:动脉期、静脉期和延迟期,分别为静脉注射含碘对比剂后延迟 30 s、60 s、10 min 或 15 min,于动脉期、静脉期和延迟期测量目标区的 CT 值,计算绝对廓清率(absolute percentage washout, APW)和相对廓清率(relative percentage washout, RPW)。肾上腺腺瘤注射对比剂后迅速强化并迅速廓清,不受腺瘤内脂肪含量的影响。10 min 后,APW $\geq 50\%$,RPW $\geq 40\%$;15 min 后,APW $\geq 60\%$,RPW $\geq 40\%$ 。当 APW $\geq 60\%$,RPW $\geq 40\%$ 时,诊断肾上腺腺瘤的敏感性和特异性分别为 86% ~ 96%,92% ~ 100%^[6]。恶性肿瘤由于新生毛细血管多,排列紊乱,通透性大,造影剂扩散和滞留时间较长,CT 值持续在高水平,廓清较慢^[6-7]。

1.1.3 MRI 化学位移成像 当 CT 平扫无法明确肿瘤性质时,可行 MRI 检查。此外,建议碘造影剂过敏、肾功能衰竭、甲状腺功能亢进等不宜使用碘造影剂者以及孕产妇行此项检查^[1]。由于肾上腺腺瘤脂肪含量相对较高,而恶性肿瘤和嗜铬细胞瘤不含或含极少量的脂肪,可使用 MRI 化学位移同相位、反相位成像技术对 AI 进行鉴别。肾上腺腺瘤反相位上的信号强度较同相位明显降低,呈低信号。而恶性肿瘤和嗜铬细胞瘤的信号强度无明显改变^[6]。1.5T 场强下,信号强度下降 $> 16.5\%$ 对肾上腺腺瘤有诊断价值^[8]。CT 和 MRI 均可根据脂质含量的差异对 AI 良、恶性进行鉴别,但相比于 CT, MRI 对少量脂质更灵敏,可识别出 CT 难以诊断的乏脂性腺瘤。

1.1.4 PET-CT MRI 化学位移成像技术有助于脂质的检测,CT 增强检查可用于鉴别肾上腺腺瘤与其他病变。然而,肾上腺腺瘤的廓清率与包括恶性病变在内的其他肾上腺病变的廓清率相重叠,某些肾

上腺病变通过 CT 和 MRI 检查仍难以定性。在这种情况下,可用 PET-CT 进行鉴别。恶性肿瘤细胞普遍存在糖代谢异常,将 ^{18}F 代脱氧葡萄糖(^{18}F -fluorodeoxyglucose, ^{18}F -FDG)作为示踪剂,利用 PET-CT 反映病灶内的葡萄糖代谢情况。PET-CT 对肾上腺肿瘤的良、恶性有良好的诊断效能,其总体的灵敏度、特异性可达 91%^[9]。一项多中心研究表明, PET-CT 检查对肾上腺皮质癌的诊断准确性高于 CT 增强扫描(93.4% 比 75.0%)^[10]。近期研究发现, PET-CT 不仅可以对 AI 的良、恶性进行鉴别,还可以对其功能进行评估。无功能性 AI ^{18}F -FDG 的摄取通常不增高(SUV_{max} 3.2),而功能性 AI ^{18}F -FDG 的摄取可有不同程度增加(SUV_{max} 3.3 ~ 10.1)^[11]。但由于 PET-CT 检查费用昂贵且检查过程繁琐,该技术目前多用于有恶性肿瘤史患者可疑转移瘤的鉴别诊断。

1.1.5 肾上腺活检 肾上腺活检的诊断价值存在争议。一般不推荐 AI 患者使用肾上腺活检,除非患者有肾上腺外恶性肿瘤病史并满足以下条件:无明显激素分泌过量(特别是嗜铬细胞瘤已被排除);病变通过成像检查无法确定为良性;活检结果会影响临床治疗决策^[1]。肾上腺活检破坏了肿瘤包膜,可能会引起细针穿刺部位发生肿瘤细胞转移,并可导致出血、胰腺炎、腹痛等并发症。

1.2 临床评估 对每位 AI 患者均应仔细评估病情,尤其是判断有无肾上腺激素分泌过量的症状和体征,并进行相关检查(表 1),以初步区分功能性 AI。需要注意的是,部分功能性 AI 可能并无症状、体征。

1.3 生化评估 尽管绝大部分 AI 为无功能腺瘤,但仍有 16% ~ 29% 的 AI 具有生化功能(表 2)。生化检查重点评估有无库欣综合征、原发性醛固酮增多症和嗜铬细胞瘤(表 3),同时注意鉴别肾上腺皮质癌。

1.3.1 皮质醇瘤 据报道,1% ~ 29% 的 AI 会自主分泌皮质醇,患者出现典型的库欣综合征(Cushing syndrome, CS)或自主皮质醇分泌(autonomous cortisol secretion, ACS)^[1]。与 CS 存在典型的临床表现不同,ACS 仅有生化证据表明皮质醇分泌过量,但它并非 CS 的早期形式。研究证实,ACS 进展为 CS 的概率很低($< 1\%$)^[12-13]。皮质醇分泌过量会引起糖尿病、高血压、肥胖、骨质疏松和骨折等多种疾病,还会增加死亡风险^[12,14-15]。因此,欧洲内分泌学会建

表 1 不同类型肾上腺意外瘤患者可出现的症状与体征

分类	症状	体征
无功能腺瘤	小:无症状 大:模糊的主诉,腹部疼痛等	小:无体征 大:无或可触及
皮质醇瘤	肌无力,易擦伤,易出血,伤口不易愈合,失眠心悸	满月脸,水牛背,多毛,中心性肥胖,四肢消瘦,皮肤变薄,高血压,高血糖
原发性醛固酮增多症	肌痉挛,肌无力,易疲劳,头痛,烦渴多尿	难治性高血压,低血钾
嗜铬细胞瘤	阵发性头痛,心悸,出汗,面色苍白,濒死感	高血压,心动过速,心律不齐,急性心肌梗死,充血性心力衰竭,震颤
肾上腺皮质癌	大:不定 功能性:库欣综合征的症状,男性化	大:无或能触及 功能性:与激素分泌过多有关的体征
转移瘤	症状一般与肾上腺肿瘤无关,可出现肾上腺功能不全的症状	体征与原发肿瘤来源一致,如果肾上腺组织受损可能出现肾上腺功能不全

表 2 肾上腺意外瘤常见不同类型及比例

肿瘤类型	中位数(%)	可信区间(%)
无功能腺瘤	75.0	71.0 ~ 84.0
皮质醇瘤	12.0	1.0 ~ 29.0
醛固酮瘤	2.5	1.6 ~ 3.3
嗜铬细胞瘤	7.0	1.5 ~ 14.0
肾上腺皮质癌	8.0	1.2 ~ 11.0
转移瘤	5.0	0.0 ~ 18.0

表 3 常见功能性肾上腺意外瘤的生化评估

肿瘤类型	建议筛查对象	建议初筛试验	预期结果	其他实验
皮质醇瘤	所有 AI 患者	1 mg 过夜地塞米松抑制试验	皮质醇水平 排除: <1.8 μg/dl 可疑: 1.8 ~ 5.0 μg/dl 确定: >5.0 μg/dl	2 mg 地塞米松抑制试验 24 h 尿游离皮质醇 午夜唾液皮质醇
醛固酮瘤	AI 合并高血压患者	测定立位血浆醛固酮和肾素活性(或浓度),计算 ARR	基于肾素活性: ARR > 30 (ng/dl)/ (ng · ml ⁻¹ · h ⁻¹) 基于肾素浓度: ARR > 37 (mU/L)/ (ng/dl)	生理盐水负荷试验等确诊试验 双侧肾上腺静脉采血
嗜铬细胞瘤	所有 AI 患者	血浆游离 MN; 尿液 MN	增高	肾上腺素 去甲肾上腺素 儿茶酚胺 香草扁桃酸

注: AI, 肾上腺意外瘤; ARR, 血浆醛固酮和肾素活性比值; MN, 甲氧基肾上腺素

议,对 ACS 患者筛查高血压、2 型糖尿病和骨折风险^[1]。多项临床指南建议,应行 1 mg 过夜地塞米松抑制试验初步评估是否存在皮质醇分泌过量^[1,16]。若不确定,可进一步行小剂量地塞米松抑制试验进行评估。当皮质醇浓度 > 1.8 μg/dl 则高度怀疑库欣综合征,建议行进一步生化检查综合评估。

1.3.2 醛固酮瘤 研究表明,仅有 1% ~ 3% 的 AI 为醛固酮瘤,而 5% ~ 10% 的高血压患者有原发性醛固酮增多症 (PA)^[1,17]。对 AI 合并高血压的患者,应注意 PA 的筛查。公认以血浆醛固酮和肾素活性(或浓度)比值 (aldosterone to renin ratio, ARR) 作为 PA 的首选筛查指标。ARR 阳性的患者可继续行一种或多种确诊试验。双侧肾上腺静脉采血是 PA 分型诊断的金标准,是区分单侧或双侧分泌过量最可靠、最准确的方法。因其属于有创检查且价格

昂贵,不作为常规筛查试验,仅在确诊后有手术意愿的患者中进行^[16]。

1.3.3 嗜铬细胞瘤 AI 中嗜铬细胞瘤所占比例为 1% ~ 14%^[1],其临床表现可能并不典型。Falhammar 等^[18]研究发现,12% 的患者完全无任何临床症状。欧洲内分泌学会建议,所有 AI 患者应筛查有无嗜铬细胞瘤^[1]。血浆游离或尿液甲氧基肾上腺素 (metanephrine, MN) 和甲氧基去甲肾上腺素 (NMN) 是嗜铬细胞瘤的首选筛查试验。应注意,由于血浆游离 MN 或 NMN 受体位和应激状态影响,建议患者休息 30 min 后于仰卧位或坐位抽血检测。

1.3.4 肾上腺皮质癌 文献报道 AI 中肾上腺皮质癌 (adrenocortical carcinoma, ACC) 比例为 1% ~ 11%。对于怀疑 ACC 的患者,均需行糖皮质激素、盐皮质激素、性激素及其前体 (脱氢异雄酮硫酸盐、雄烯二酮、

17 α -羟孕酮及女性睾酮、男性和绝经妇女的雌二醇等)等多种激素检测,还需要行肾上腺髓质激素检测以排除嗜铬细胞瘤。ACC 分为功能性和无功能性,功能性 ACC 以皮质醇增多症最为常见,占 50% ~ 80%,其中 40% ~ 60% 的功能性 ACC 分泌雄激素,醛固酮分泌过量较为少见^[19]。

2 治疗

AI 的治疗主要分为随访、手术治疗或药物治疗。

大多数 AI 是无功能性良性病变,不需手术治疗。在 AI 的自然病史中,良性 AI 转变为恶性的概率极低,无功能性 AI 转变为功能性 AI 的可能性也较小^[20]。日本一项研究调查了 93 位无功能性 AI 患者,发现平均随访 61.5 个月后有 8 位患者肿瘤体积增大(≥ 1.0 cm),术后病理提示均为良性肿瘤^[21]。此外,在随访过程中未发现患者出现激素分泌过多及相关临床表现。研究表明,AI 增大与恶性程度无关。在 AI 未增大患者的长期随访中,频繁的影像学 and 生化检查的价值可能有限。欧洲内分泌学会建议,对肾上腺肿块小于 4 cm、影像学检查提示良性 AI 且生化评估正常的患者,随访中无须频繁行影像学或生化检查,除非出现新的内分泌相关的临床症状或并发症恶化(如高血压和 2 型糖尿病)^[1]。

若 AI 满足以下条件中的一项:影像学检查疑似恶性;存在相关激素分泌过多;肿瘤 > 4 cm,则建议手术治疗^[1]。对于影像学无法定性且不接受手术治疗的患者,在初次确诊后以 6 ~ 12 个月为间隔,行影像学 and 内分泌功能检查,直至 2 ~ 5 年无异常改变。若在随访期间发现肿瘤增大超过 20% (且最大直径增加至少 5 mm),或出现激素分泌异常,则及时行手术或药物治疗。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, et al. Management of adrenal incidentalomas; European Society of Endocrinology clinical practice guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors [J]. Eur J Endocrinol, 2016, 175 (2): G1-G34. DOI: 10.1530/EJE-16-0467.
- [2] Grossman A, Koren R, Tirosch A, et al. Prevalence and clinical characteristics of adrenal incidentalomas in potential kidney donors [J]. Endocr Res, 2016, 41 (2): 98-102. DOI: 10.3109/07435800.2015.1076455.
- [3] Dinnes J, Bancos I, Di Ruffano LF, et al. Management of endocrine disease: imaging for the diagnosis of malignancy in incidentally discovered adrenal masses; a systematic review and meta-analysis [J]. Eur J Endocrinol, 2016, 175 (2): R51-R64. DOI: 10.1530/EJE-16-0461.
- [4] NIH state-of-the-science statement on management of the clinically inapparent adrenal mass ("incidentaloma") [J]. NIH Consens State Sci Statements, 2002, 19 (2): 1-25.
- [5] 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]. J Clin Endocrinol Metab, 2000, 85 (2): 637-644. DOI: 10.1210/jcem.85.2.6372.
- [6] Bednarczuk T, Bolanowski M, Sworczak K, et al. Adrenal incidentaloma in adults-management recommendations by the Polish Society of Endocrinology [J]. Endokrynol Pol, 2016, 67 (2): 234-258. DOI: 10.5603/EP.a2016.0039.
- [7] Anoj A, 陈克敏. 肾上腺偶发瘤的影像学诊断与治疗进展 [J]. 诊断学理论与实践, 2015, 14 (5): 473-478. DOI: 10.16150/j.1671-2870.2015.05.019.
- [8] Merkle EM, Schindera ST. MR imaging of the adrenal glands: 1.5T versus 3T [J]. Magn Reson Imaging Clin N Am, 2007, 15 (3): 365-372, vii. DOI: 10.1016/j.mric.2007.06.008.
- [9] Kim SJ, Lee SW, Pak K, et al. Diagnostic accuracy of ¹⁸F-FDG PET or PET/CT for the characterization of adrenal masses; a systematic review and meta-analysis [J]. Br J Radiol, 2018, 91 (1086): 20170520. DOI: 10.1259/bjr.20170520.
- [10] Cistaro A, Niccoli Asabella A, Coppolino P, et al. Diagnostic and prognostic value of ¹⁸F-FDG PET/CT in comparison with morphological imaging in primary adrenal gland malignancies-a multicenter experience [J]. Hell J Nucl Med, 2015, 18 (2): 97-102. DOI: 10.1967/s002449910202.
- [11] Akkuş G, Güney IB, Ok F, et al. Diagnostic efficacy of ¹⁸F-FDG PET/CT in patients with adrenal incidentaloma [J]. Endocr Connect, 2019, 8 (7): 838-845. DOI: 10.1530/EC-19-0204.
- [12] Di Dalmazi G, Pasquali R, Beuschlein F, et al. Subclinical hypercortisolism: a state, a syndrome, or a disease? [J]. Eur J Endocrinol, 2015, 173 (4): M61-M71. DOI: 10.1530/EJE-15-0272.
- [13] Elhassan YS, Alahdab F, Prete A, et al. Natural history of adrenal incidentalomas with and without mild autonomous cortisol excess: a systematic review and meta-analysis [J]. Ann Intern Med, 2019, 171 (2): 107-116. DOI: 10.7326/M18-3630.
- [14] Barbot M, Zilio M, Scaroni C. Cushing's syndrome: overview of clinical presentation, diagnostic tools and complications [J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2020, 34 (2): 101380. DOI: 10.1016/j.beem.2020.101380.
- [15] 张文婧, 朱科盈, 张燕, 等. 亚临床库欣病两例报道及文献复习 [J]. 国际内分泌代谢杂志, 2019, 39 (4): 282-286, 288. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2019.04.017.
- [16] Dietrich CF, Correia JM, Dong Y, et al. WFUMB position paper on the management incidental findings: adrenal incidentaloma [J]. Ultrasonography, 2020, 39 (1): 11-21. DOI: 10.14366/ug.19029.
- [17] Harvey AM. Hyperaldosteronism; diagnosis, lateralization, and treatment [J]. Surg Clin North Am, 2014, 94 (3): 643-656. DOI: 10.1016/j.suc.2014.02.007.
- [18] Falhammar H, Kjellman M, Calissendorff J. Initial clinical presentation and spectrum of pheochromocytoma; a study of 94 cases from a single center [J]. Endocr Connect, 2018, 7 (1): 186-192. DOI: 10.1530/EC-17-0321.
- [19] Else T, Kim AC, Sabolch A, et al. Adrenocortical carcinoma [J]. Endocr Rev, 2014, 35 (2): 282-326. DOI: 10.1210/er.2013-1029.
- [20] Terzolo M, Reimondo G. Insights on the natural history of adrenal incidentalomas [J]. Ann Intern Med, 2019, 171 (2): 135-136. DOI: 10.7326/M19-1482.
- [21] Tasaki M, Kasahara T, Takizawa I, et al. Limited significance of repeated long-term radiological and hormonal examination in non-functioning adrenal incidentalomas [J]. Int Braz J Urol, 2019, 45 (3): 503-513. DOI: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2018.0235.

(收稿日期: 2020-06-22)

(本文编辑: 王连弟)