

2023年欧洲内分泌学会及加拿大泌尿外科学会肾上腺偶发瘤诊疗指南解读



赖圣杰 方欣 方友强



专家简介:方友强,医学博士、加拿大 McGill 大学联合培养博士、教授、主任医师、博士生导师。中山大学附属第三医院泌尿外科党支部书记、泌尿系结石专科主任、泌尿外科一区副主任。第一批广东省杰出青年医学人才,国家第二批援多米尼克医疗队队长。广东省抗癌协会泌尿生殖系肿瘤专业委员会青年常委,广东省泌尿生殖协会女性泌尿外科分会常委,广州市医疗事故技术鉴定专家,《中华腔镜泌尿外科杂志》编委、主编助理。主持国家自然科学基金、教育部、科技厅及卫生厅等项目共9项,发表高水平论文13篇。参编《中国腔道泌尿外科手术视频图谱》及《微创泌尿外科手术与图谱》。获2011年广东省科学技术进步一等奖及2008年教育部科技进步二等奖。

【摘要】近年来,人们在健康体检或进行肾上腺以外的其他检查时偶然发现肾上腺肿物,干预与否给患者带来困扰,并且目前国内泌尿外科医师对于肾上腺偶发瘤的处理尚缺乏统一的共识。因此,本文将对外最新肾上腺偶发瘤诊疗指南进行解读,为国内泌尿外科医师工作提供一些参考。

【关键词】肾上腺肿瘤; 影像学检查; 内分泌检查; 过度医疗干预; 廓清率; 地塞米松抑制试验; 醛固酮/肾素比值; 肾上腺素; 肾上腺静脉采血; 肾上腺切除术

Interpretation of the diagnosis and treatment guidelines for adrenal occasional tumors by the European Endocrine Society and the Canadian Urological Association in 2023 Lai Shengjie, Fang Xin, Fang Youqiang. Department of Urology, the Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, China
Corresponding author: Fang Youqiang, Email: fangyq@mail.sysu.edu.cn

【Abstract】 In recent years, incidental adrenal masses have been increasingly discovered during health check-ups or in the course of investigations unrelated to the adrenal glands. The decision on whether or not to intervene with these masses poses a dilemma for patients, and currently, there is no unified consensus among urologists in China regarding the management of incidental adrenal tumors. Therefore, we aim to provide an interpretation of the latest international guidelines on the diagnosis and treatment of incidental adrenal tumors, offering some guidance for urologists in China.

【Key words】 Adrenal tumor; Imaging examination; Endocrine examination; Excessive medical intervention; Clearance/Washout rate; Dexamethasone suppression test; Aldosterone/renin ratio; Adrenaline; Adrenal venous sampling(AVS); Adrenalectomy

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-3253.2024.04.002

基金项目:广东省自然科学基金面上项目(2023A1515011083);广州市产学研协同创新重大专项民生科技研究(201704020052)

作者单位:510630 广州,中山大学附属第三医院泌尿外科

通信作者:方友强, Email: fangyq@mail.sysu.edu.cn

随着健康体检的普及以及影像检查技术的提高,肾上腺偶发瘤的临床发病率逐渐上升。肾上腺偶发瘤是指因疑似肾上腺疾病以外的原因而进行影像检查时发现的肾上腺肿物(直径 ≥ 1 cm)^[1]。据报道,成年人中肾上腺偶发瘤的检出率/发病率为1%~6%^[2-3]。肾上腺偶发瘤绝大多数为良性肿瘤,尽管如此,仍给患者及家属带来担忧,而目前对于偶发瘤的处理国内泌尿外科医师尚缺乏统一的共识,手术与否给患者带来困扰,过多/过度的医疗干预反而对患者健康造成危害,如少部分患者术后出现激素分泌不足、肾上腺功能不全,需长期激素替代治疗,严重影响患者的生活质量。随着研究的进展,2023年欧洲内分泌学会(The European Society of Endocrinology, ESE)在2016版肾上腺偶发瘤指南基础上进行了更新修订,加拿大泌尿外科协会(Canadian Urological Association, CUA)对2011版指南亦做出了修订。本文旨在对ESE以及CUA最新指南更新内容要点进行解读,为国内泌尿外科工作者在临床实践中提供参考。

一、影像学检查

1. CT平扫

ESE和CUA指南均建议CT平扫作为首选检查手段,以此来鉴别肾上腺良性病变和需要进一步影像学检查的病变。(ESE:中等质量证据,CUA:强推荐,中等质量证据)

对于密度均匀、边界清晰、CT值 <10 Hu的病变,ESE指南建议无需进一步影像学检查(中等质量证据),CUA指南基于一项回顾性研究和Meta分析,建议该病变可以诊断为良性,且绝大多数是富含脂肪的肾上腺皮质腺瘤^[4-6]。

2. 增强CT

CUA指南对于在CT平扫显示性质不明确的肾上腺肿物(CT值 >10 Hu)的患者建议进行进一步影像学检查,包括增强CT(弱推荐,中等级证据),其中肾上腺腺瘤在增强CT上表现为迅速吸收造影剂,并迅速清除,即“快进快出”现象,此点影像学特征与泌尿外科肾恶性肿瘤类似,特别是透明细胞癌在增强CT中“快进快出”的现象为典型表现。肾上腺恶性病变通常显示为较慢的造影剂清除速度,当相对廓清率(relative percent wash out, RPW) $>40\%$ 和绝对廓清率(absolute percent wash out, APW) $>60\%$ 时考虑肾上腺良性肿物的诊断。计算方法 $APW=(E-D)/(E-U)\times 100\%$, $RPW=(E-$

$D)/E\times 100\%$ [E为增强扫描静脉期(60~70 s)病灶CT值;D为增强扫描延迟期(10~15 min)病灶CT值;U为平扫病灶CT值], $APW>60\%$ 或 $RPW>40\%$,考虑肾上腺腺瘤; $APW<60\%$ 或 $RPW<40\%$,考虑恶性可能,需进一步检查^[7-11]。目前国内大多数医院影像检查及报告暂没能提供肾上腺三维影像重建及肾上腺造影剂清除速度,即APW与RPW,这影响临床医师对病灶的定性诊断。

3. MRI

对于在CT平扫显示性质不明确的肾上腺肿物,CUA指南还建议可以进行MRI(弱推荐,中等级证据)。MRI对于CT平扫测量值为10~30 Hu的肾上腺肿物最为有用,MRI可以检测到CT平扫 >10 Hu的肾上腺腺瘤中的少量、难辨别的脂肪成分,这些特征是富含脂肪肾上腺腺瘤的诊断要点^[12-13]。对于病灶较小的病变,CT分辨率较MR高,且MRI检查容易出现伪影,因此,对于小的病灶(<2 cm),CT的诊断敏感性和特异性可能更高。

二、实验室检查

1. 1 mg地塞米松抑制试验(dexamethasone suppression testing, DST)

1 mg DST方法:给予患者晚上11点服用1 mg地塞米松,次日早上8点测定血清皮质醇水平。CUA指南和ESE指南均建议所有肾上腺偶发瘤患者筛查自主皮质醇分泌情况,排除禁忌证后,1 mg地塞米松抑制试验是识别自主皮质醇分泌的首选筛查试验(强推荐,中等质量证据)。1 mg DST后血清皮质醇浓度 <50 nmol/L(1.8 μ g/dL),则可以排除自主皮质醇过量分泌,当皮质醇水平 >138 nmol/L(5.0 μ g/dL)则表明该患者自主性分泌皮质醇,而51~138 nmol/L(1.9~5.0 μ g/dL)的皮质醇水平认为是不确定的^[14-16]。

2. 醛固酮/肾素比值(aldosterone/renin ratio, ARR)

对于肾上腺偶发瘤合并有高血压病史和(或)低钾血症的患者,CUA指南建议检查ARR以筛查原发性醛固酮增多症,ARR >20 ng/dL对于诊断高醛固酮血症具有较好的敏感性和特异性($>90\%$)^[17]。对于原发性醛固酮增多症患者,术前影像学检查提示可疑双侧肾上腺病变,在进行肾上腺切除手术之前,CUA指南建议进行肾上腺静脉取血(adrenal vein sampling, AVS)以分辨病变侧(强推荐,中等级证据),以免切除正常侧而保留病变侧。

3. 血浆及24 h尿甲氧基肾上腺素类物质检测

对于CT平扫测量值 ≥ 10 Hu、影像特征不典型,或有儿茶酚胺过度分泌体征或症状的肾上腺偶发瘤患者,CUA和ESE指南均建议检查血浆及24 h尿甲氧基肾上腺素类物质,以鉴别嗜铬细胞瘤(强推荐,中等级证据)^[18-19]。当血浆去甲肾上腺素水平 >2.2 nmol/L,甲氧基肾上腺素水平 >1.2 nmol/L或24 h尿甲氧基肾上腺素水平大于正常上限2倍时^[20-21],符合以上任一项异常均具有高度敏感性和特异性。这两个指南未提及嗜铬细胞瘤其他实验室检查,如尿香草扁桃酸(VMA)等。

肾上腺肿物功能实验室检查结果受干扰因素非常多,包括检查前患者药物、应激状态影响,多种降压药及补钾治疗均可造成假阳性或阴性,因此,建议患者到正规,已有较多较好经验的大型医院完善功能检查。AVS对于准确判断病变侧非常关键,但该检查对于医师的介入采血水平要求较高,目前国内能较成熟开展AVS的单位仍是少数。

三、治疗方式

1. 保守治疗

对于没有下文提及的手术指征的患者建议保守治疗,并定期复查,详见后文随访章节;对于老年患者或其他不能耐受手术的患者,当肿物没有明确的恶性迹象或怀疑有恶性肿瘤时,应进行多学科会诊,根据患者的身体状况和潜在的治疗获益制定适合患者的检查和治疗方案。

2. 微创肾上腺切除术

当单侧肾上腺肿物影像学上具有良性特征,伴有激素分泌过量,肿物直径 <6 cm且无局部侵犯迹象时,ESE指南建议进行患侧微创肾上腺切除术,并应该由高年资肾上腺外科医师进行手术^[22]。CUA指南则指出,对于单侧分泌皮质醇的肾上腺肿物、临床症状明显的库欣综合征患者,单侧醛固酮瘤和嗜铬细胞瘤的患者,应进行单侧肾上腺切除术,条件允许的情况下应该选择微创手术^[23]。对于可疑肾上腺皮质癌的患者,CUA指南指出在保证安全切除肿瘤而不破坏肿瘤包膜的情况下,微创手术是安全的(弱推荐,低等级证据)^[23]。对于达芬奇机器人辅助肾上腺切除术,CUA指南及ESE指南均未提及此术式。

3. 开放肾上腺切除术

肿瘤体积较大或局部晚期肿瘤、淋巴结转移或肾静脉/下腔静脉内癌栓的肾上腺皮质癌患者,

CUA指南建议开放肾上腺切除术(强推荐,低等级证据)^[23]。对于影像学结果怀疑为恶性且有局部侵犯现象的单侧肾上腺肿块,ESE指南建议应该由专业的高年资肾上腺外科医师实施开放肾上腺切除术(极低级证据)^[22]。

四、随访

在初次检查中发现的 <4 cm的良性无功能腺瘤、髓样脂肪瘤和其他明显含脂肪成分的肾上腺小肿物的患者,CUA指南指出不需要进一步的影像学或内分泌功能检测(强推荐,中等级证据)^[23-24];对于放射学检查上表现为良性特征,但 >4 cm的非功能性肾上腺病变患者,CUA指南建议应在6~12个月内进行影像学检查随访(弱推荐,低等级证据)^[23],而ESE指南建议随访期间不需要进行进一步的影像学检查(中等级证据)^[25-27]。

对于影像学检查不能明确肾上腺肿物性质,且在初步评估后未选择进行肾上腺切除术的患者,ESE指南建议在6~12个月后再行CT或MRI平扫。若病变在此期间最大径线扩大20%以上(最大径至少增加5 mm),建议手术切除。若病灶生长低于此阈值,可考虑在6~12个月后再行影像学检查^[28]。CUA指南建议对于肾上腺偶发瘤每年生长 >5 mm的患者,应考虑进行肾上腺切除术(弱推荐,低质量证据);对于随访期间肾上腺肿物每年增长 <3 mm的患者,无需进一步影像学随访或功能检测(弱推荐,低质量证据)^[23]。

对于初次评估时激素检测结果在参考范围内的患者,除非出现新的内分泌功能临床表现或并发症恶化,如高血压、2型糖尿病,ESE指南建议不需要重复进行激素检测(低级证据)^[22]。

对于血清皮质醇浓度 >50 nmol/L且未接受肾上腺切除术患者,ESE指南建议每年重新评估可能由皮质醇引起的合并症(低级证据)^[22]。

熟悉国内外肾上腺偶发瘤的诊治指南,应用于国内肾上腺偶发瘤患者的诊疗,有助于该病的诊治规范,减少已明确的无功能小腺瘤患者手术,减少医疗资源浪费,也减少手术带来的并发症风险。

参 考 文 献

- [1] W Pacak K, Eisenhofer G, Grossman A. The incidentally discovered adrenal mass[J]. N Engl J Med, 2007, 356(19): 2005.
- [2] Muth A, Hammarstedt L, Hellström M, et al. Cohort study of patients with adrenal lesions discovered incidentally[J]. Br J Surg, 2011, 98(10): 1383-1391.

- [3] Sherlock M, Scarsbrook A, Abbas A, et al. Adrenal incidentaloma[J]. *Endocr Rev*, 2020, 41(6): 775-820.
- [4] Azoury SC, Nagarajan N, Young A, et al. Computed tomography in the management of adrenal tumors: does size still matter?[J]. *J Comput Assist Tomogr*, 2017, 41(4): 628-632.
- [5] Dinnes J, Bancos I, Ferrante di Ruffano L, 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.
- [6] Boland GW, Lee MJ, Gazelle GS, et al. Characterization of adrenal masses using unenhanced CT: an analysis of the CT literature[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 1998, 171(1): 201-204.
- [7] Peña CS, Boland GW, Hahn PF, et al. Characterization of indeterminate (lipid-poor) adrenal masses: use of washout characteristics at contrast-enhanced CT[J]. *Radiology*, 2000, 217(3): 798-802.
- [8] Zhang HM, Perrier ND, Grubbs EG, et al. CT features and quantification of the characteristics of adrenocortical carcinomas on unenhanced and contrast-enhanced studies[J]. *Clin Radiol*, 2012, 67(1): 38-46.
- [9] Corwin MT, Remer EM. Adrenal washout CT: point-not useful for characterizing incidentally discovered adrenal nodules[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2021, 216(5): 1166-1167.
- [10] Corwin MT, Badawy M, Caoili EM, et al. Incidental adrenal nodules in patients without known malignancy: prevalence of malignancy and utility of washout CT for characterization-a multiinstitutional study[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2022, 219(5): 804-812.
- [11] Dunnick NR, Korobkin M. Imaging of adrenal incidentalomas: current status[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2002, 179(3): 559-568.
- [12] Schieda N, Al Dandan O, Kielar AZ, et al. Pitfalls of adrenal imaging with chemical shift MRI[J]. *Clin Radiol*, 2014, 69(11): 1186-1197.
- [13] Haider MA, Ghai S, Jhaveri K, et al. Chemical shift MR imaging of hyperattenuating (>10 Hu) adrenal masses: does it still have a role?[J]. *Radiology*, 2004, 231(3): 711-716.
- [14] Di Dalmazi G, Vicennati V, Rinaldi E, et al. Progressively increased patterns of subclinical cortisol hypersecretion in adrenal incidentalomas differently predict major metabolic and cardiovascular outcomes: a large cross-sectional study[J]. *Eur J Endocrinol*, 2012, 166(4): 669-677.
- [15] Debono M, Bradburn M, Bull M, et al. Cortisol as a marker for increased mortality in patients with incidental adrenocortical adenomas[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(12): 4462-4470.
- [16] Di Dalmazi G, Vicennati V, Garelli S, et al. Cardiovascular events and mortality in patients with adrenal incidentalomas that are either non-secreting or associated with intermediate phenotype or subclinical Cushing's syndrome: a 15-year retrospective study[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2014, 2(5): 396-405.
- [17] Jędrusik P, Symonides B, Lewandowski J, et al. The effect of antihypertensive medications on testing for primary aldosteronism[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 684111.
- [18] Gruber LM, Strajina V, Bancos I, et al. Not all adrenal incidentalomas require biochemical testing to exclude pheochromocytoma: Mayo clinic experience and a meta-analysis[J]. *Gland Surg*, 2020, 9(2): 362-371.
- [19] Gruber LM, Hartman RP, Thompson GB, et al. Pheochromocytoma characteristics and behavior differ depending on method of discovery[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019, 104(5): 1386-1393.
- [20] van Berkel A, Lenders JWM, Timmers HJLM. Diagnosis of endocrine disease: biochemical diagnosis of pheochromocytoma and paraganglioma[J]. *Eur J Endocrinol*, 2014, 170(3): R109-R119.
- [21] Perry CG, Sawka AM, Singh R, et al. The diagnostic efficacy of urinary fractionated metanephrines measured by tandem mass spectrometry in detection of pheochromocytoma[J]. *Clin Endocrinol*, 2007, 66(5): 703-708.
- [22] Fassnacht M, Tsagarakis S, Terzolo M, et al. European society of endocrinology clinical practice guidelines on the management of adrenal incidentalomas, in collaboration with the european network for the study of adrenal tumors[J]. *Eur J Endocrinol*, 2023, 189(1): G1-G42.
- [23] Rowe NE, Kumar RM, Schieda N, et al. Canadian urological association guideline: diagnosis, management, and followup of the incidentally discovered adrenal mass[J]. *J De L'association Des Urol Du Can*, 2023, 17(2): 12-24.
- [24] Song JH, Chaudhry FS, Mayo-Smith WW. The incidental adrenal mass on CT: prevalence of adrenal disease in 1, 049 consecutive adrenal masses in patients with no known malignancy[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2008, 190(5): 1163-1168.
- [25] Corwin MT, Chalfant JS, Loehfelm TW, et al. Incidentally detected bilateral adrenal nodules in patients without cancer: is further workup necessary?[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2018, 210(4): 780-784.
- [26] Goh Z, Phillips I, Hunt PJ, et al. Three-year follow up of adrenal incidentalomas in a New Zealand centre[J]. *Intern Med J*, 2020, 50(3): 350-356.
- [27] Collienne M, Timmesfeld N, Bergmann SR, et al. Adrenal incidentaloma and subclinical Cushing's syndrome: a longitudinal follow-up study by endoscopic ultrasound[J]. *Ultraschall Med*, 2017, 38(4): 411-419.
- [28] 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.

(收稿日期:2024-04-28)

(本文编辑:阮星星 刘芙蓉)

赖圣杰, 方欣, 方友强. 2023年欧洲内分泌学会及加拿大泌尿外科学会肾上腺偶发瘤诊疗指南解读[J/OL]. 中华腔镜泌尿外科杂志(电子版), 2024, 18(4): 309-312.

Lai SJ, Fang X, Fang YQ. Interpretation of the diagnosis and treatment guidelines for adrenal occasional tumors by the European Endocrine Society and the Canadian Urological Association in 2023[J/OL]. *Chin J Endourol(Electronic Edition)*, 2024, 18(4): 309-312.