

What's hot?

부신우연종의 진료지침: 대한내분비학회 진료지침제정위원회

¹가톨릭대학교 의과대학 내과학교실, ²울산대학교 의과대학 내과학교실, ³순천향대학교 의과대학 내과학교실, ⁴서울대학교 의과대학 서울특별시보라매병원 내과, ⁵차의과학대학교 내과학교실, ⁶아주대학교 의과대학 내분비내과학교실, ⁷한림대학교 의과대학 내과학교실, ⁸연세대학교 원주의과대학 내과학교실, ⁹경상대학교 의과대학 내과학교실

이정민¹ · 김미경¹ · 고승현¹ · 고정민² · 김보연³ · 김상완⁴ · 김수경⁵ · 김혜진⁶ · 류옥현⁷ · 박주리⁷ ·
임정수⁸ · 김성연⁹ · 송영기^{2*} · 유순집^{1*}; 대한내분비학회 진료지침제정위원회

Guidelines for the Management of Adrenal Incidentaloma: the Korean Endocrine Society, Committee of Clinical Practice Guidelines

Jung-Min Lee¹, Mee Kyoung Kim¹, Seung-Hyun Ko¹, Jung-Min Koh², Bo-Yeon Kim³, Sang-Wan Kim⁴, Soo-Kyung Kim⁵,
Hae-Jin Kim⁶, Ohk-Hyun Ryu⁷, Juri Park⁷, Jung-Soo Lim⁸, Seong Yeon Kim⁹, Young Kee Shong^{2*}, and Soon Jib Yoo^{1*};
The Committee of Clinical Practice Guideline

¹Department of Internal Medicine, The Catholic University of Korea, College of Medicine, Seoul; ²Department of Internal Medicine, University of Ulsan College of Medicine, Seoul; ³Department of Internal Medicine, Soonchunhyang University College of Medicine, Bucheon; ⁴Department of Internal Medicine, SMG-SNU Boramae Medical Center, Seoul National University College of Medicine Seoul; ⁵Department of Internal Medicine, CHA University, Seongnam; ⁶Department of Endocrinology and Metabolism, Ajou University School of Medicine, Suwon; ⁷Department of Internal Medicine, Hallym University College of Medicine, Chuncheon; ⁸Department of Internal Medicine, Yonsei University Wonju College of medicine, Wonju; ⁹Department of Internal Medicine, Gyeongsang National University College of Medicine, Jinju, Korea

An adrenal incidentaloma is an adrenal mass found in an imaging examination performed for reasons unrelated to suspected adrenal disease. The prevalence of adrenal incidentaloma increases with age; there is no gender difference, but it is often accompanied by obesity, diabetes mellitus, or hypertension. The detection of adrenal incidentaloma is expected to rise with the rapid development of imaging technology and increasing frequency of imaging studies. The Korean Endocrine Society is promoting appropriate practice guidelines to meet the rising incidence of adrenal incidentaloma, in cooperation with the Korean Adrenal Gland and Endocrine Hypertension Study Group. In this paper, we discuss important core issues for treating adrenal incidentaloma, along with the most important factors for healthcare providers who treat and manage affected patients. Initially, we identified 47 recommendations using the Delphi technique, after evaluating core propositions. We reduced these to the 20 most critical recommendations. (Korean J Med 2017;92:4-16)

Keywords: Adrenal incidentaloma; Practice guideline

Correspondence to Soon Jib Yoo, M.D., Ph.D.

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, The Catholic University of Korea, College of Medicine, 222 Banpo-daero Seocho-gu, Seoul 06591, Korea
Tel: +82-2-958-2114, Fax: +82-2-968-7250, E-mail: sjyoo@catholic.ac.kr

Co-correspondence to Young Kee Shong, M.D., Ph.D.

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 88 Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 05505, Korea
Tel: +82-2-3010-3244, Fax: +82-2-3010-6962, E-mail: ykshong@amc.seoul.kr

*These authors contributed equally to this work as corresponding authors.

Copyright © 2017 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

서론

부신우연종은 부신 질환을 의심할 만한 임상증상 없이, 다른 이유로 시행한 영상 검사에서 발견된 부신 종괴를 말한다. 일반적으로 1 cm 미만인 종괴는 부신우연종으로 간주하지 않는 경우가 흔하며, 부신 호르몬 과잉의 임상적 증상이나 징후가 없다면 1 cm 이상의 종괴에서 추가적인 진단 검사를 권고한다.

부신우연종의 유병률 및 발생률

우리나라에서 부신우연종의 유병률은 정확하게 조사된 적이 없고 외국 자료에 의하면 평균 약 2.0%이고, 1.0-8.7%까지 보고하고 있다[1-3]. 부신우연종의 유병률은 나이가 들에 따라 점점 증가하고, 성별에 따른 차이는 없다. 일반적으로 비만하거나, 당뇨병 또는 고혈압을 동반한 경우 더 흔한 것으로 알려져 있다[3]. 최근 영상 기술이 발전함에 따라, 부신우연종의 유병률은 중년에서는 4%, 노년에서는 10%까지도 높아진다[4-6]. 부신우연종의 80%는 비기능성 부신종양으로 알려져 있으나 유형별 유병률은 다양하게 보고되고 있다. 외국에서 보고한 부신우연종의 유형은 표 1과 같다[7]. 또한 부신은 다양한 암들(폐암, 유방암, 신장암, 흑색종, 림프종 등)의 전이 장소이며, 암 환자 코호트 연구에서 부신우연종의 50-75%가 전이 암이었다는 보고도 있다[8,9].

우리나라 부신우연종 환자들을 대상으로 한 연구들에서도 비슷한 결과를 볼 수 있다. 80명의 환자들 대상으로 Kim 등[10]의 연구에서는 기능성 부신 종양의 빈도를 41.3%로 보고하였으나, 다른 연구들에서는 13.6-18.7%였다[11-14]. 기능성 종양의 종류로는 갈색세포종이 평균 6.2% (2.1-20%), 쿠싱증후군(무증상 포함) 평균 8.1% (3-11.3%), 고알도스테론증이 평균 3.9% (1.5-10%)였다. 악성 종양(부신피질암종과 부신 전이)은 평균 2.6% (0.7-15%)였다.

4 cm 미만이고 영상 검사에서 양성으로 판단되는 비기능성 부신우연종은 주기적으로 영상의학적 검사와 호르몬 평가를 해야 하는데 종괴가 커질 위험은 1년, 2년, 5년째에 각각 6%, 14%, 29%, 호르몬 분비 이상이 발견될 가능성은 각각 17%, 29%, 47%라고 보고하고 있다[15]. 추적 관찰하면서 기능성 종양으로 전환되는 경우 무증상 고코르티솔혈증이 11%로 가장 흔하며 현성 쿠싱증후군의 발현율은 1% 미만으로 보고되고 있다[6,16]. 3 cm 이상으로 상대적으로 큰 종양

Table 1. Frequency of the different types of adrenal incidentaloma

Type	Average (%)	Range
Clinical studies		
Adenoma	80	33-96
Non-functioning	75	71-84
Cortisol secreting	12	1.0-29
Aldosterone secreting	2.5	1.6-3.3
Pheochromocytoma	7.0	1.5-14
Carcinoma	8.0	1.2-11
Metastasis	5.0	0-18
Surgical studies		
Adenoma	55	49-69
Non-functioning	69	52-75
Cortisol secreting	10	1.0-15
Aldosterone secreting	6.0	2.0-7.0
Pheochromocytoma	10	11-23
Carcinoma	11	1.2-12
Myelolipoma	8.0	7.0-15
Cyst	5.0	4.0-22
Ganglioneuroma	4.0	0-8.0
Metastasis	7.0	0-21

이거나 NP-59 섬광조영(scintigraphy)에서 섭취가 증가된 경우 호르몬 과분비를 일으킬 가능성이 높고, 그 위험은 3-4년 후에 정점에 이른다[15,17,18]. 비기능성 종양을 가진 159명의 한국인 환자들을 추적 관찰(평균 15.0-23.1개월)하였을 때, 3명에서 무증상 고코르티솔혈증, 1명에서 갈색세포종으로 진단되었다[10,13,14].

최근 우리나라에서 노인 인구가 증가하고 있으며 당뇨병 환자 및 고혈압 환자가 증가되고 있는 상황을 고려하면 부신우연종의 유병률 또한 증가할 것으로 예상된다. 또한 영상 기술의 발전과 검사 증가로 인해 부신우연종을 발견할 수 있는 기회가 많아짐에 따라 부신우연종의 발생 빈도도 증가할 것으로 예상되어 부신우연종 환자에 대한 적절한 진료 지침이 필요할 것으로 사료되어 대한 내분비학회 진료지침제정위원회에서는 부신우연종에 대한 진료지침을 제작하게 되었다.

부신우연종의 진료지침 개발 방법

본 권고안은 대한내분비학회 진료지침제정위원회가 주관하고 대한 부신-내분비고혈압연구회가 개발에 참여하였다. 현재까지 우리나라에 부신우연종에 대한 진료지침이 개발되지 않았고 부신우연종에 대한 국내 연구 및 데이터가 많지 않기 때문에 새로 개발하기보다는 수용 개작하는 방향으로

결정을 하고 권고안을 도출하였다.

첫 단계로 부신우연종 환자 진료에서 꼭 알아야 할 중요한 문제들에 대한 토의를 하면서 부신우연종 환자를 직접 진료하고 관리하는 의료인들에게 가장 중요한 핵심 명제를 수집하였고 수집된 32개의 명제 가운데 중복된 항목을 삭제하고 유사한 명제들을 통합하여 델파이 기법으로 최종 9가지의 핵심명제를 선정하였다(Table 2). 선정된 핵심명제와 연관된 해외 중요 진료지침, 논문, 국내 발표 논문 등의 자료를 검색하였다. Dynamed와 Uptodate 검색을 포함하여 중복을 제외한 최종 검색건수를 확인하고 1차 선별을 위하여 초록 정보를 수집하였다. 권고안 초안 작성 후 델파이 기법을 통하여 각론까지 47개를 선정하고 9개의 핵심 명제에 맞추어 최종 20개의 권고안으로 정리하였다. 권고안은 선정된 문헌들의 근거에 따라 표 3에서 정의한 대로 권고 수준을 정하였다. 여기에서는 20개의 중요 권고안 중에서 부신우연종이 발견되었지만 기능성으로 진단되어 치료가 필요한 경우를 제외한 15개의 권고안을 소개하고자 한다.

부신우연종 진료지침 권고안

1. 부신우연종이 발견된 모든 환자들은 부신 호르몬 과다로 인한 증상 및 징후를 평가하고 악성 여부를 확인하기 위해 임상적, 생화학적, 영상학적 검사를 받아야 한다. [C]
 - 1-1. 모든 부신우연종 환자들에게서 무증상 고코르티솔

Table 2. Key clinical questions

1. What is the prevalence of adrenal incidentaloma and what is the frequency of malignant tumors and functional tumors among adrenal incidentaloma patients?
2. What testing is required when an adrenal incidentaloma is found?
3. What testing is to be performed if an additional test is needed for an adrenal incidentaloma?
4. What is the confirmatory test when the adrenal incidentaloma is a functional tumor?
5. What is the treatment if the adrenal incidentaloma is a functional tumor?
6. What clinical findings suggest malignancy in an adrenal incidentaloma?
7. When is surgery indicated for adrenal incidentaloma?
8. How should a non-functioning benign adrenal incidentaloma be monitored?
9. How should elderly adrenal incidentaloma patients or those younger than 40 years be managed?

혈증을 배제하기 위해 1 mg 야간 텍사메타손 억제 검사를 권고한다. [C]

: 1 mg 야간 텍사메타손 억제 검사 결과, 혈중 코르티솔이 1.8 µg/dL (50 nmol/L) 이하이면 '자율적인 코르티솔 분비'를 배제할 수 있고, 1.9-5.0 µg/dL (51-140 nmol/L)인 경우 '자율적인 코르티솔 분비'의 가능성이 있는 것으로 볼 수 있으며, 5.0 µg/dL (140 nmol/L) 초과인 경우 '자율적 코르티솔 분비'의 증거로 볼 수 있다. [C]

- 1-2. 모든 부신우연종 환자들에게서 갈색세포종을 배제하기 위해 혈장 유리 메타네프린 혹은 24시간 소변 분획구역(fractionated) 메타네프린을 포함한 대사물 검사를 시행해야 한다. [A]
- 1-3. 고혈압 혹은 저칼륨혈증을 동반한 환자는 일차 알도스테론증을 배제하기 위해 혈장 알도스테론/레닌 활성도 비측정을 권고한다. [C]
- 1-4. 부신 종괴의 악성 여부를 확인하기 위해 초기 영상 검사로 우선 권고되는 것은 비조영증강 컴퓨터단층촬영술(computed tomography, CT)이다. [C]
- 1-5. 부신암을 의심하는 영상 소견을 보이는 모든 환자들에게서 성 호르몬과 스테로이드 전구물질을 측정함으로써 잠재적인 호르몬 과분비 여부를 확인하고 종양 표지자로 활용할 것을 권고한다. [E]
2. 양측성 부신 종양을 보이는 모든 환자들에게서 일측성 부신 종양과 동일하게 임상적, 생화학적, 영상학적 검사를 진행하되, 과거 부신 이외 암을 진단받은 과거력이 있는 환자들에게서는 부신 전이 및 갈색세포종의 가능성을 고려해야 한다. [E]
 - 2-1. 양측성 부신 전이, 침윤성 질환, 혹은 출혈이 의심될 경우 부신기능저하증에 대한 검사를 권고한다. [E]
 - 2-2. 모든 양측성 부신 종양 환자에서 선천성 부신증식증을 감별하기 위해 이른 아침 기저 17-히드록시프로게스테론(17-hydroxyprogesterone) 검사를 권고한다. [E]
3. 악성 부신 종양이 의심되나 CT 등으로 불명확한 경우, 선별적으로 ¹⁸F-2-deoxy-D-glucose (FDG)를 이용한 양전자방출단층촬영술(¹⁸F-FDG positron emission using tomography [PET] 또는 PET/CT)를 시행할 수 있다. [C]
4. 부신 이외 악성 종양이 있는 환자에게서, 영상 검사에서 모호하거나 드문 종양이 의심될 경우에서 조직검사를 시행할 수 있다. [C]

Table 3. Definitions of recommendation levels

Level	Definition
A	When there is a clear rationale for the recommendations: When many randomized controlled trials can be generalized because they have sufficient test or meta-analysis results to support a recommendation
B	When there is a reliable basis for the recommendations: When reasonable grounds support this through well-performed cohort studies or patient-control group studies
C	When there is a possible basis for the recommendations: When relevant grounds are seen through randomized clinical studies or case reports and observational studies carried out in a small institution, despite their inherent unreliability
E	Expert recommendations: There is no basis to support the recommendations, but they are supported by expert opinion or expert clinical experience

- | | |
|--|---|
| <p>5. 조직검사를 시행하기 전에 반드시 갈색세포종을 배제해야 한다. [C]</p> <p>6. 알도스테론 분비 선종은 생리식염수 주입 또는 경구 염분 부하 후에 알도스테론이 억제되지 않으면 확진할 수 있다. [C]</p> <p>7. 쿠싱증후군은 2일간의 저용량 텍사메타손 억제 검사를 시행하여 혈청 코르티솔이 1.8 µg/dL (50 nmol/L) 이상이면 확진할 수 있다. [B]</p> <p>- 타액 코르티솔, 텍사메타손 억제 검사, 소변 유리 코르티솔 등의 검사를 할 수도 있다. [C]</p> <p>8. 부신우연종의 악성 시사 소견은 다음과 같으나 모두 근거 수준이 강력하지 않고 하나의 기준만으로는 판별력이 높지 않기 때문에 다중 소견을 종합하여 악성 여부를 결정해야 한다.</p> <p>1) 크기가 큰 경우 (≥ 4 cm) [C]</p> <p>2) 비조영증강 CT에서 hounsfield unit (HU)가 높은 경우 (≥ 10 HU) [E]</p> <p>3) 조영 CT의 지연영상에서 조영제 소실률이 낮은 경우 (absolute washout < 60%, relative washout < 40%) [C]</p> <p>4) 종양이 균질하지 않거나, 불규칙한 경계나 비균질성 조영증강 또는 주변조직 침범이나 전이를 보이는 경우 [C]</p> <p>5) DHEA-S 등의 스테로이드 대사 산물이 증가한 경우 [E]</p> <p>9. 부신 외 악성 종양의 병력이 있는 환자에게 부신우연종이 발견된 경우 추가 진단 방법</p> <p>: 전이암의 가능성이 높을지라도 갈색세포종에 대한 배제가 필요하다. [C]</p> <p>: CT에서 양성 종양으로 판단된다면 추가적인 영상학적 검사는 권장되지 않는다. [C]</p> <p>: ¹⁸F-FDG PET/CT가 추가적인 진단 방법으로 고려될 수 있다. [C]</p> | <p>: 다음과 같은 소견을 모두 만족할 경우 부신 조직검사를 시행할 수 있다. [E]</p> <p>1) 비기능성 종양일 경우</p> <p>2) 영상학적으로 양성 종양이 아닐 경우</p> <p>3) 조직검사의 결과에 따라 치료 방향이 달라지는 경우</p> <p>: 양측성 전이가 의심되는 경우 잔여 부신 기능 평가를 권고한다. [C]</p> <p>10. 부신우연종의 수술적 치료 기준</p> <p>1) 호르몬 분비 이상이 확인된 종양은 크기와 상관없이 수술적 치료를 시행한다. [A]</p> <p>2) 4 cm 이상 크기의 부신우연종은 악성 가능성이 있으므로 호르몬 과다 분비와 무관하게 수술을 고려한다. [C]</p> <p>3) CT에서 악성을 시사하는 소견이 관찰된다면(지침-8 참조) 종합적으로 판단하여 수술을 고려한다. [B]</p> <p>4) 추적 관찰 기간 동안 크기가 증가하거나 비정상적인 부신 기능 소견 및 악성 종양을 시사하는 소견이 관찰되면 수술을 고려한다. [C]</p> <p>5) 장기 파열, 출혈 등의 증상이 발생한 경우 수술적 치료를 시행한다. [E]</p> <p>11. 부신 외 수술 또는 시술을 진행하려는 환자에게서 부신우연종이 발견되었을 경우 시행해야 하는 검사 및 전 처치</p> <p>1) 부신우연종을 가진 환자들은 반드시 수술 전 생화학적 검사를 통해 부신 호르몬 과다 분비 또는 부신기능부전증에 대한 검사를 해야 한다. [A]</p> <p>2) 갈색세포종이 의심되거나 완전히 배제하지 못하였다면 7-14일 동안 알파 수용체 차단제를 처치 투여한 후 수술을 진행한다. [C]</p> <p>3) 저칼륨혈증을 동반한 고혈압 등 알도스테론 분비 선</p> |
|--|---|

종을 의심하는 소견이 있으나 완전히 배제하지 못했을 경우 저칼륨혈증과 고혈압을 교정한 후 수술할 것을 권유한다. 이 경우 알도스테론 길항제가 추천된다. [C]

12. 기능성 종양에 대한 호르몬 검사를 4-5년까지는 매년 검사할 것을 권고한다. [C]
13. 악성 감별을 위한 영상 검사는 3-6개월 뒤 추적 검사를 하고 이후 1-2년 동안 매년 시행할 것을 권고한다. 추적 검사에서 1 cm 이상 크기가 증가하는 경우 수술을 고려한다. [C]
14. 소아 청소년 또는 임신부, 40세 미만의 성인에서는 악성 위험성이 높기 때문에 부신우연종에 대한 즉각적인 검사를 권고한다. [E]
15. 소아 청소년 또는 임신부, 40세 미만의 성인에서 추가 영상 검사가 필요하다면 CT보다는 자기공명영상(magnetic resonance imaging, MRI)을 추천한다. [E]
16. 고령의 환자, 또는 전신 건강 상태가 불량한 환자에서는 부신우연종에 대한 추가 검사를 임상적 이득을 고려해서 시행할 것을 권고한다. [E]

고 찰

모든 부신우연종 환자는 생화학적 검사가 필요한가?

당류코르티코이드, 염류코르티코이드, 성 호르몬이나 카테콜라민 등의 과분비는 임상적인 증후군을 유발하는 것뿐만 아니라 이환율 및 조기 사망률과도 관련이 있다[19]. 따라서 부신우연종에 대한 초기 진단시 다음의 2가지 문제, 즉 병변의 악성 여부와 확인하는 것과 더불어 호르몬 분비 여부에 초점을 맞춰 접근해야 한다[20].

부신우연종으로 내원하는 모든 환자들에게서 무증상 고코르티솔혈증과 갈색세포종 혹은 악성 종양의 유무에 대한 임상적, 생화학적, 영상학적 평가를 시행해야 하며 고혈압 혹은 저칼륨혈증을 동반한 경우에는 알도스테론증에 대한 평가도 권고한다[7,21].

단, CT에서 -10~20 정도의 낮은 HU를 보이면 골수지방종으로 확진할 수 있으므로[22] 생화학적 검사가 필수는 아니다[2,21]. 전형적인 부신 낭종의 경우에도 검사를 제외할 수 있다[7].

기능성 부신우연종에서 가장 흔한 것은 쿠싱증후군이므로 이에 대한 선별 검사는 매우 중요하다. 무증상 고코르티

솔혈증에 대한 이상적인 선별 검사에 대해서는 아직 논란의 여지가 있지만 24시간 소변 유리 코르티솔이나 심야(late-night) 코르티솔 측정보다는 간편한 1 mg 야간 텍사메타손억제 검사를 우선 권고한다[20,23,24]. 기준치에 대한 논란이 여전히 있는 상태로, 텍사메타손 억제 후 혈청 코르티솔 기준치를 1.8 µg/dL (50 nmol/L)로 하면 95% 이상의 민감도를 보이나 특이도가 70-80%이고, 기준치를 5.0 µg/dL (138 nmol/L)로 하면 특이도가 95% 이상이나 민감도가 떨어진다는 [7,21,22,24,25]. 일반적으로 1.8 µg/dL 미만이면 정상, 5.0 µg/dL 이상이면 무증상고코르티솔혈증을 시사하고, 중간인 1.8-5.0 µg/dL의 경우 확진을 위해 추가 검사를 시행할 수 있다[7,22].

갈색세포종에 대한 선별 검사로는 혈장 유리 메타네프린이 가장 민감한 검사로 알려져 있으나 혈장 유리 노르메타네프린, 24시간 소변의 총 및 분획구역 메타네프린 등도 이용할 수 있다[26,27]. 일차알도스테론증의 경우 혈장 알도스테론-레닌 활성도 비가 가장 좋은 초기 선별 검사로 알려져 있다[28].

양성/악성 구분에 어떤 영상 검사를 시행할 것인가?

부신우연종에서 영상 검사를 시행하는 주된 목적은 종괴의 악성 여부를 확인함으로써 조직검사를 통한 조기 발견과 더 나아가 완치가 가능한 외과적 절제를 가능하게 하기 위함이다[29]. 부신 종괴의 특징을 파악하기 위한 대표적인 검사로 CT, MRI, ¹⁸F-FDG PET/CT 스캔 등 3가지가 있는데 우선 권고되는 것은 컴퓨터단층촬영술(CT)이며[7,29], HU로 표현되는 비조영증강 CT 감쇠계수를 이용한 영상학적 검사가 양성과 악성 여부를 구별하기 위해 제일 좋은 방법으로 알려져 있다[30]. 대개 비조영증강 CT에서 10 HU를 양성 선종을 진단하는 기준으로 과거 연구들에서는 이 기준을 적용하였을 때 양성 선종을 진단하는데 71-79%의 민감도와 96-98%의 특이도를 보였다[7,31-33]. 그러나 부신 종괴 중 약 10-40% 가량은 지방함량이 낮아 10 HU 이상의 감쇠계수를 보일 수 있으므로 다른 소견들도 고려해서 진단해야 한다[34].

양성과 악성 병변을 구분하기 위한 중요한 기준으로 위에서 설명한 비조영증강 CT에서 CT 감쇠계수 이외에 기준으로 병변의 크기와 조영제 소실률이라 불리는 조영증강 이후 패턴이 있다[23].

일반적으로 CT에서 4-6 cm을 넘는 크기이거나, 불규칙한 경계 또는 이질성을 가진 종양일 때, 비조영증강 CT에서 10 HU 이상의 감쇠계수를 보이거나 10-15분 후 조영제 소실률

이 40% 미만일 때, 석회화를 동반하거나 주변 조직을 침범할 때 악성을 의심할 수 있다[19,29,35,36].

조영제 소실률은 조영제 투여 후 10-15분 후 지연 영상에서 소실률 정도를 확인하게 되며 절대적 조영제 소실률 (absolute percentage washout, APW)과 상대적 조영제 소실률 (relative percentage washout, RPW)의 2가지 측정법이 있으며 다음의 공식으로 각각 계산할 수 있다[37].

$$APW = 100 \times (EA - DA)/(EA - PA),$$

$$RPW = 100 \times (EA - DA)/EA$$

(Enhanced attenuation [EA]: 조영제 투여 60-70초 후 감쇠 계수; Delayed attenuation [DA]: 조영제 투여 10-15분 후 감쇠 계수; Pre-contrast attenuation [PA]: 조영제 투여 전 감쇠계수)

일반적으로 부신선종은 조영제 투여 후 전형적으로 빠른 조영제 소실률을 보이는데 반해[19], 악성 병변인 경우 대개 조영증강은 빠르나 조영제 소실률은 느린 것으로 알려져 있어 지연영상에서 보통 APW > 60%, RPW > 40% 정도의 소견을 보이면 양성 병변일 가능성이 높다[35,36,38].

MRI 역시 비조영증강 CT만큼 양성과 악성 병변을 감별하는데 효과적이고 특히 CT로 감별이 어려운 부신 병변을 진단하거나 조영제 투여 후 고혈압성 위기의 위험이 높은 갈색세포종이 의심될 경우 유용하지만 비용이 더 비싸다는 단점이 있다[7,19,29,39]. 그리고 양성 부신선종과 부신 전이 사이에 겹치는 소견이 있을 수 있어 chemical shift MRI와 같은 특수 기술을 쓰는 것이 유용하며[40]. T1 신호 감소, T2 신호 증가 등의 소견이 있을 때 악성 종양이나 갈색세포종의 가능성이 있다[40-42].

¹⁸F-FDG PET 또는 PET/CT는 다른 영상 검사에서 구분이 어려운 부신 종양이 있는 경우 잠재적으로 악성 종양을 진단하는데 도움이 되는 검사방법이다. 따라서 악성 부신 종양이 의심되나 CT 검사 등으로 불명확한 경우 선별적으로 ¹⁸F-FDG PET 또는 PET/CT 시행할 수 있다[43-46]. ¹⁸F-FDG PET 또는 PET/CT의 민감도는 중등도 정도이며, 일부 부신선종이나 갈색세포종에서 위양성을 보이는 경우가 많으므로 이를 고려해야만 한다. 그러나 음성 예측도(negative predictive value)가 뛰어나므로 ¹⁸F-FDG uptake가 낮게 보이는 비기능성 종양이 있는 경우는 불필요한 수술을 피할 수가 있으며, 반대로 ¹⁸F-FDG uptake가 증가되어 있는 경우에는 수술을 고려할 수 있다[47].

부신암 감별을 위해 sex steroid, 스테로이드 전구물질 검사가 필요한가?

부신암종이 의심되는 환자에서 수술 전에 세부적으로 생화학적 평가를 시행하는 것은 호르몬 과다 소견을 확인함으로써 종양의 기원을 파악할 수 있고 특히 고코르티솔혈증의 경우 수술 전후에 스테로이드 보충 요법 여부를 결정하기 위한 필수적인 과정이다[21,39]. 부신피질암 환자의 60% 정도가 기능성 종양이며, 그중 반 수 이상이 부신피질자극호르몬(adrenocorticotrophic hormone, ACTH) 비의존성 쿠싱증후군으로 알려져 있다[48]. 또한 임상적 소견이 뚜렷하지 않은 환자에서도 혈중 스테로이드 전구물질(steroid precursor)의 증가가 관찰되기도 한다[21,49]. 게다가 안드로젠 분비하는 종양에 의해 여성에서 남성화 증상이 나타나는 경우와, 에스트로젠 분비하는 종양에 의해 남성에서 여성화 증상이 나타나는 경우는 각각 20%와 10% 정도로 보고되고 있으며, 기능성 부신암의 10% 가량에서는 코르티코스테로이드와 안드로젠과 같은 여러 종류의 호르몬을 함께 과분비된다[50]. 특히 이와 같이 여성화 혹은 남성화 소견을 보이거나 소변 17-ketosteroids가 증가되거나 여러 호르몬을 동시에 과분비하는 경우 악성 가능성이 증가된다[50]. 따라서 부신암이 의심되는 모든 환자에서 부가적으로 안드로스텐디온(androstenedione), 테스토스테론, DHEA-S, 17β-에스트라디올 등의 sex steroids 및 스테로이드 전구물질에 대한 검사를 시행하는 것은 악성 병변을 감별하고 더 나아가 수술 이후 종양 표지자로 활용할 수 있다는 점에서 도움이 된다[21,51].

양측성 부신우연종은 어떤 질환을 감별해야 하며, 어떤 검사를 시행해야 하는가?

부신우연종이 양측성으로 나타나는 경우는 전체의 15% 미만으로 알려져 있다[52,53]. 양측성 피질 선종이나 결절성 증식증과 같은 양성 병변이 대부분이나, 전이성 병변, 침윤성 질환, 선천부신증식증, 양측성 갈색세포종 등도 양측성 부신 비대 소견을 보일 수 있다[54]. 부신 전이의 원발 질환으로는 폐암, 유방암, 위암, 신장암, 악성 흑색종, 림프종이 흔하다. 전이성 병변의 경우 보통 경계가 불규칙하고 이질적이며 10-15% 가량이 양측성으로 발견되는데[55] 과거 암을 진단 받은 환자에서는 진단에 주의를 요한다. 종양내과 의사와 상의하여 종양 특이 표지자와 가슴/배/골반 등에 대한 조영증강 CT 및 위치 특이적 MRI를 시행해야 하고, 폐암이나 유방암 같은 FDG에 친화도가 좋은 암에서는 다른 부신 외

전이 병변을 발견하는 데 FDG-PET/CT가 도움이 된다[5]. 전이성 병변을 확진하는 데 있어 미세침흡인생검도 활용될 수 있으나[21] 그 전에 반드시 갈색세포종에 대한 생화학적 평가를 시행해야 한다[56]. 또한 양측성 부신 침범 소견을 보이는 모든 환자들에서 부신기능부전증에 대한 평가를 시행해야 한다[54,57].

선천부신증식증은 전체 부신우연종의 1% 미만을 차지하는 드문 원인으로 주로 영아에서 발생한다[58,59]. 동형의 선천부신증식증의 경우 약 80%의 환자에서 부신 종양이 발견되며[60] 대부분 양성이다[61]. 진단은 혈액 또는 소변을 통해 각각의 효소 차단 이전 단계의 스테로이드 축적을 확인하는 것으로 전체의 90-95% 정도를 차지하는 21-수산화효소(21-hydroxylase) 결핍을 제외하기 위해 ACTH 자극 검사 동안 17-히드록시프로게스테론(17-hydroxyprogesterone) 등의 코르티솔 전구물질을 측정해야 한다[23,62].

부신우연종을 가진 환자에서 미세침 흡인세포 조직검사가 필요한 경우는?

부신우연종 환자에서 미세침 흡인세포 조직검사의 악성 종양을 진단하는 데 있어 민감도는 81-96%로 알려져 있으며, 특이도는 99-100%로 보고되고 있다[63-66]. 조직검사 결과가 불명확한 경우는 조직의 6-50% 정도로 다양하게 보고된다. 부작용에 대한 보고는 2.8-14% 정도로 시술자의 숙련도에 따라 다를 수 있다. 드물지만 기흉, 출혈, 감염, 췌장염 등의 중증 부작용이 발생 가능하다[3,67]. 또한 부신암의 조직검사 바늘을 따라 복강 내로 퍼지는 경우가 보고 되기도 하였다[9,68]. 미세침 흡인세포 조직검사의 필요성은 부신에 대한 여러 가지 영상 검사의 정확성이 증가되면서 감소되었다[68,69].

부신우연종의 선별 검사시 쿠싱증후군, 갈색세포종, 알도스테론 분비 부신선종이 의심될 경우 확진 검사는?

쿠싱증후군에 대한 선별 검사시 고코르티솔혈증이 의심된다면 확진 검사가 필요하다. 애매한 경우 2일간의 저용량 텍사메타손 억제 검사가 시행되는데, 경구로 텍사메타손 0.5 mg을 6시간마다, 48시간 투여하고 혈청 코르티솔이 1.8 µg/dL (50 nmol/L) 이상이면 고코르티솔혈증으로 확진할 수 있다[24]. 1.8 µg/dL를 기준으로 할 때 민감도는 성인 환자에서 95% 이상이라는 보고가 있다[70]. 소변 유리코르티솔 검사보다 혈청 코르티솔을 이용하는 것이 진단적인 정확도가 높다[71].

대부분의 갈색세포종은 여러 가지 카테콜라민을 분비한

다(노르에피네프린, 에피네프린, 드물게 도파민) [72]. 종양에서 불규칙하게 분비되는 카테콜라민과는 달리 그 대사물인 메타네프린은 지속적으로 방출되므로 메타네프린을 측정한다면 고혈압이 동반되기 전에도 진단할 수 있다. 갈색세포종의 확진 검사는 아직까지 논란의 여지가 있으며, 단일 검사 한번으로 확진하지 않는다. 선별 검사와 크게 다르지 않으나 반복 검사가 중요하다. 갈색세포종의 검사는 카테콜라민과 메타네프린의 24시간 소변농도와 혈장 메타네프린 농도를 포함한다. 정상인에서는 혈장 노르메타네프린의 농도가 400 ng/L (2.2 nmol/L) 넘거나 메타네프린의 농도가 236 ng/L (1.2 nmol/L)를 넘는 예는 지극히 드물며 갈색세포종 환자의 약 80%는 이 수치를 넘는다[73,74]. 24시간 소변 노르메타네프린의 농도가 1,500 µg을 초과한다면 갈색세포종일 가능성이 높다. 24시간 소변의 총 메타네프린의 농도가 1,800 µg 이상인 경우 일반적으로 갈색세포종을 진단할 수 있으며, 24시간 소변의 VMA 농도는 11 mg 이상시 진단적 가치가 있다[26,27,75,76]. 최초 혈액의 양성 검사 결과의 신뢰성에 의심이 갈 때에는 추가로 소변 검사를 시행하도록 하며, 반대로 소변의 양성 검사 결과에 의심이 갈 때에는 추가로 혈액 검사를 반복하여 본다.

부신우연종이 있는 환자에서 혈장 알도스테론-레닌 활성도 비가 증가되고 저칼륨혈증과 함께 고혈압을 보일 경우, 알도스테론 분비 부신선종은 혈장 알도스테론이 정상적으로 억제되지 않는 것을 확인함으로써 확진할 수 있다. 검사 실시 수 주 전에 레닌-안지오텐신-알도스테론 축에 영향을 줄 수 있는 약은 중단하고, 저칼륨혈증도 교정한다. 3일 이상의 고염식 이후에도 24시간 소변의 알도스테론 배설이 12 µg/day (33.3 nmol/day) 이상이면 진단할 수 있다. 또한 2 리터의 생리 식염수를 4시간 동안 정맥 투여한 후 혈장 알도스테론과 레닌 활성도를 측정하여 알도스테론이 감소하지 않는 경우 알도스테론분비선종으로 진단할 수 있다. 정상인의 경우 혈장 알도스테론 농도는 5 ng/dL 이하로 감소하나, 알도스테론 분비 부신선종의 경우 10 ng/dL 이하로 억제되지 않는다[77-81].

수술 또는 시술을 진행하려는 환자에게서 부신우연종이 기능성인 경우 전 처치

갈색세포종

여러 후향적 연구 결과들을 바탕으로 선택적 알파1 차단제가 수술 전 이완기 혈압의 감소, 수술 중 낮은 맥박, 수술 후 혈역학 회복과 관련이 있었으며 비선택적 알파 차단제보

다 반응성 빈맥과 수술 후 지속적 저혈압 등의 유해 효과가 적었다고 한다[72,82,83]. 따라서, 갈색세포종 환자에서 수술 전/후 심혈관 합병증을 예방하기 위해 수술 전 차단 치료를 시행할 것과 1차 약제로 알파 차단제를 추천한다. 칼슘 통로 차단제는 이미 알파 차단제를 투여 중인 환자에서 혈압 조절을 개선시키기 위해 가장 흔하게 추가되는 약제이다 [84-86]. 칼슘 통로 차단제의 단독 요법은 환자들이 매우 경미한 고혈압을 갖거나 알파 차단제로 심한 기립저혈압이 있는 경우를 제외하면 추천되지 않는다. 베타 차단제의 수술 전 동시 투여는 알파 차단제 투여 후 빈맥을 조절하기 위한 목적으로만 시행될 수 있다. 알파 차단제 없이 베타 차단제를 사용하는 것은 알파 수용체의 일방적인 자극에 의한 고혈압 위기의 위험이 있기 때문에 추천되지 않는다. 메티로신은 카테콜라민의 합성을 억제하므로 수술 중 혈액 손실과 용적 결핍을 감소시켜 혈압을 안정시키기 위해 수술 전 단기간 알파 차단제와 병합하여 사용될 수 있다[87,88].

알파 차단제 시작 후 수일 내에 고나트륨 식이를 시작하는 것이 수술 전 카테콜라민에 의한 혈액 용적 수축을 회복하고 종양 절제 후 심한 저혈압을 예방하기 위해 효과적이라고 알려져 있다[89,90]. 또한 수술 전날 1 내지 2리터의 생리 식염수의 주입 역시 혈액 용적 수축의 회복에 도움이 될 수 있으므로 수술 전 고나트륨 식이와 생리식염수의 주입을 추천한다[91]. 용적 부하 시에 심부전이나 신부전이 있는 환자에서 주의가 필요하다. 수술 전 혈압과 맥박의 정상화를 위한 충분한 기간을 허용하기 위해 7-14일간의 내과적 치료를 추천한다[92,93].

수술 전 적절한 목표 혈압은 앉았을 때 130/80 mmHg 이하, 서 있을 때 수축기 혈압을 90 mmHg 이상으로 유지하고, 목표 맥박은 앉았을 때 분당 60-70회, 서 있을 때 분당 70-80회로 하는 것이 합리적이다[89,90]. 이러한 목표들은 연령과 동반하는 심혈관 질환에 따라 수정되어야 한다[90,94]. 항고혈압 약제와 다른 약제들의 병합 요법을 하더라도 수술 중 고혈압과 빈맥을 완전하게 예방할 수 없다는 점에 주의해야 한다.

알도스테론 분비 부신선종

부신우연종이 일차알도스테론증으로 진단되면 부신절제술이나[28,95,96] 염류코르티코이드 수용체 길항제로 치료한다[97]. 고혈압과 저칼륨혈증을 동반한 일차알도스테론증 환자는 수술 전에 혈압과 혈중 칼륨을 교정해야 하며 고혈압과

저칼륨혈증이 조절되지 않으면 수술을 연기할 수 있다. 고혈압과 저칼륨혈증 교정을 위해 염류코르티코이드 수용체 길항제를 포함한 항고혈압제를 사용한다.

코르티솔 분비 부신선종

수술 전 고코르티솔혈증으로 인해 발생할 수 있는 질환에 대한 다방면의 접근이 필요하다. 고코르티솔혈증은 당뇨병, 고혈압, 이상지질혈증, 저칼륨혈증, 골다공증 및 정신 질환 등을 유발하거나 악화시킬 수 있다. 따라서 수술 전 혈당과 혈압의 조절, 저칼륨혈증의 교정 등이 필요할 수 있다. 고코르티솔혈증 환자는 면역저하로 인해 감염에도 취약한데 마취 전 예방 목적의 광범위 항생제의 투약이 감염 위험도를 감소시켜 줄 수 있다는 보고도 있다[98,99]. 코르티솔 분비 부신선종에서 편측 및 양측 부신절제술을 시행하는 경우 모두 수술 후 발생할 수 있는 부신기능부전증을 예방하기 위해 스테로이드 보충 요법이 필요하다[100-102]. 단, 과도한 스테로이드 투약은 수술 부위 회복을 느리게 하고 감염의 위험도를 증가시키며 수술 중, 수술 후 고혈당을 유발할 수 있으므로 주의하여야 한다.

부신우연종에서 악성을 시사하는 소견은?

부신우연종을 처음 발견하였을 때, 의료진과 환자 모두에게 중요한 쟁점 중 하나는 악성 질환의 가능성이다. 부신 피질암은 드문 질환으로 그 빈도는 부신우연종 환자 중 4-5% 정도에서만 보고되고 있지만, 발견 당시 진행된 경우가 많고 재발이 흔하기 때문에 예후가 나쁘다[4,37]. 빈도는 드물지만 부신 피질암 외에도 다른 장기 암의 부신 전이가 있을 수 있으므로 임상자들은 주의가 필요하다[4].

영상학적으로 우연히 발견된 부신의 악성 종양은 호르몬 분비에 이상이 없다면 대부분 증상을 나타내지 않는다. 일부에서 옆구리 통증, 모호한 복부 불편감, 종양 내부의 출혈에 의한 발열, 종양 조직이 주위 조직을 누름으로써 발생하는 복부 팽만감이 생길 수 있으나 임상적 특징만으로 악성 종양을 감별해내는 것은 불가능하다. 다만 부신 외에 악성 종양의 병력이 있는 경우 전이성 암일 가능성이 절반 가까이에 이르므로 부신우연종 환자에서는 악성 종양의 기왕력을 확인하는 것이 중요하다[8]. 고령의 환자인 경우에는 양성 종양일 가능성도 충분히 고려할 수 있으나, 젊은 연령의 경우 악성 종양의 전이성 병변일 가능성이 높아지므로 연령에 따라서 특별히 주의가 필요하다.

부신우연종에서 수술적 치료가 필요한 경우는?

모든 종류의 임상 증상을 동반한 기능성 부신 종양 및 영상학적으로 악성 소견이 의심되는 경우 부신절제술을 고려한다. 종양의 크기가 클수록 악성의 가능성이 높으므로 크기 또한 수술적 치료의 적응증 중에 하나이다[7]. 복강경 부신절제술이 종양을 절제하는데 가장 유용한 치료법으로, 경험 많은 외과외과가 수술을 진행할 경우 회복 속도와 입원기간의 측면에서 개복 수술보다 더 나은 결과를 보인다. 반면에 개복 수술은 종양의 크기가 크거나 악성 종양이 의심될 경우 권장되어지나 이는 아직 논란의 여지가 있다[2]. 만약 수술의 적응증이 되지 않는다면 추적 관찰을 하게 되며 추적 관찰을 하는 도중 여러 차례 영상학적 검사와 생화학적 검사를 진행하여 수술적 치료 기준을 정하게 된다. 비기능성 종양이 기능성 종양으로 변하는 경우나 종양의 악성 여부가 바뀌는 경우는 드물지만, 추적 관찰 기간 동안 비정상적인 부신 과기능 소견 및 악성 종양을 시사하는 소견이 관찰된다면 수술적 치료가 필요하다.

악성 감별을 위해 어떤 간격으로, 언제까지(몇 년 동안) 검사를 시행할 것인가?

양성 부신우연종이 악성으로 변성될 가능성은 매우 낮으며, 기능성 종양으로 전환되는 경우가 있으나 이 또한 임상적으로 큰 문제가 될 가능성은 낮다고 알려져 있다[8]. 하지만 빨리 자라는 종양인지 확인하기 위해서 처음 검사 이후 3-6개월 뒤에 CT 혹은 MRI 영상 검사를 추적할 것을 권고한다[7]. 1년 이상의 기간에 걸쳐서 크기의 변화가 없는 경우에는 양성 부신우연종의 가능성이 높기 때문에 더 이상 추적 검사가 필요 없을 수 있다[7].

4 cm 미만이지만 조영 전 감쇠계수가 10 HU 이상인 경우에는 3-6개월 뒤에 CT를 추적 검사하고 2년 동안은 매년 검사를 권고하기도 한다[24]. 3-12개월 간격으로 찍은 적어도 두 번 이상의 영상 자료가 있는 75명의 부신절제술을 시행 받은 환자를 대상으로 분석해 보았을 때 0.8 cm 이상으로 종양의 크기가 증가하였을 때 악성과 양성을 구별하는 민감도(60%), 특이도(85%)가 가장 높았다[103]. 불확실한 방사선학적 소견(indeterminate radiological features)을 보이는 부신우연종의 경우 3-12개월 추적 검사에서 0.8 cm 이상 크기 증가가 있는 경우에는 부신절제술을 고려할 수 있다[104].

기능성 종양 감별을 위해 어떤 간격으로, 언제까지(몇 년간) 기능 검사를 시행할 것인가?

비기능성 부신우연종에서 기능성 종양으로 변화할 가능성은 1년 뒤에 3.8%, 5년 뒤에는 6.6%이며, 대부분은 무증상 고코르티솔혈증이다[104,105]. 다른 보고에서는 비기능성 부신우연종에서 추적 관찰 시에 20% 이상에서 호르몬 과분비가 발생할 수 있다고 한다[17]. 3 cm 이상으로 상대적으로 큰 종양이 무증상 호르몬과분비를 일으킬 가능성이 높고, 그 위험은 3-4년 후에 정점에 이른다. 따라서 종양의 크기가 3 cm를 넘는 경우에는 적어도 5년까지는 매년 호르몬 검사를 시행하는 것이 합리적이다[17,23]. 대부분의 전문가들은 호르몬 검사는 4-5년까지 매년 시행할 것을 권고하고, 영상 검사의 경우에는 3-6개월 뒤에 추적 검사를 하고 그 이후 1-2년 동안 매년 시행할 것을 권고한다.

특수한 상황에서(노인 또는 40세 미만의 젊은이) 부신우연종 환자 관리

전체 인구에서 부신우연종의 발생 빈도는 1-4%이며, 70세 이상의 노인에서는 10% 정도에서 부신우연종이 발견되지만, 소아, 청소년을 포함한 40세 미만의 젊은이에서는 부신우연종의 발생 빈도가 매우 낮다. 40세 미만의 젊은이(임산부 포함)에서 부신우연종은 악성 가능성이 상대적으로 높기 때문에 즉각적인 추가 검사가 필요하다. 이에 반해서 70세 이상의 노인에서 크기가 작은 부신우연종은 악성 가능성이 낮다고 할 수 있다. 따라서 노인에서의 추가 검사는 악성을 의심할 만한 소견이 있을 때 시행하며, 노인의 전신 수행 상태를 보고 임상적 이득이 있을 것으로 생각될 때 시행하도록 한다.

중심 단어: 부신우연종; 임상진료지침

REFERENCES

1. Mansmann G, Lau J, Balk E, Rothberg M, Miyachi Y, Bornstein SR. The clinically inapparent adrenal mass: update in diagnosis and management. *Endocr Rev* 2004;25:309-340.
2. Grumbach MM, Biller BM, Braunstein GD, et al. Management of the clinically inapparent adrenal mass ("incidentaloma"). *Ann Intern Med* 2003;138:424-429.
3. Kloos RT, Gross MD, Francis IR, Korobkin M, Shapiro B. Incidentally discovered adrenal masses. *Endocr Rev* 1995;16:460-484.
4. 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.
5. Bovio S, Cataldi A, Reimondo G, et al. Prevalence of adrenal incidentaloma in a contemporary computerized tomography series. *J Endocrinol Invest* 2006;29:298-302.
 6. Barzon L, Sonino N, Fallo F, Palu G, Boscaro M. Prevalence and natural history of adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol* 2003;149:273-285.
 7. Terzolo M, Stigliano A, Chiodini I, et al. AME position statement on adrenal incidentaloma. *Eur J Endocrinol* 2011;164:851-870.
 8. Lenert JT, Barnett CC Jr, Kudelka AP, et al. Evaluation and surgical resection of adrenal masses in patients with a history of extra-adrenal malignancy. *Surgery* 2001;130:1060-1067.
 9. Frilling A, Tecklenborg K, Weber F, et al. Importance of adrenal incidentaloma in patients with a history of malignancy. *Surgery* 2004;136:1289-1296.
 10. Kim HY, Kim SG, Lee KW, et al. Clinical study of adrenal incidentaloma in Korea. *Korean J Intern Med* 2005;20:303-309.
 11. Kim YA, Hwangbo Y, Kim MJ, et al. Characterization of incidentally detected adrenal pheochromocytoma. *Endocrinol Metab* 2012;27:132-137.
 12. Kim J, Bae KH, Choi YK, et al. Clinical characteristics for 348 patients with adrenal incidentaloma. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2013;28:20-25.
 13. Jeong HS, Kim HJ, Kim HS, et al. Clinical characteristics for 132 patients with adrenal incidentaloma. *J Korean Endocr Soc* 2007;22:260-265.
 14. Cho YY, Suh S, Joung JY, et al. Clinical characteristics and follow-up of Korean patients with adrenal incidentalomas. *Korean J Intern Med* 2013;28:557-564
 15. Libè R, Dall'Asta C, Barbetta L, Baccarelli A, Beck-Peccoz P, Ambrosi B. Long-term follow-up study of patients with adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol* 2002;147:489-494.
 16. Terzolo M, Bovio S, Reimondo G, et al. Subclinical Cushing's syndrome in adrenal incidentalomas. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005;34:423-439, x.
 17. Barzon L, Scaroni C, Sonino N, Fallo F, Paoletta A, Boscaro M. Risk factors and long-term follow-up of adrenal incidentalomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:520-526.
 18. Fagour C, Bardet S, Rohmer V, et al. Usefulness of adrenal scintigraphy in the follow-up of adrenocortical incidentalomas: a prospective multicenter study. *Eur J Endocrinol* 2009;160:257-264.
 19. Aron D, Terzolo M, Cawood TJ. Adrenal incidentalomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2012;26:69-82.
 20. Nieman LK. Approach to the patient with an adrenal incidentaloma. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:4106-4113.
 21. Zeiger MA, Thompson GB, Duh QY, et al. The American Association of Clinical Endocrinologists and American Association of Endocrine Surgeons medical guidelines for the management of adrenal incidentalomas. *Endocr Pract* 2009;15 Suppl 1:1-20.
 22. Sawka AM, Jaeschke R, Singh RJ, Young WF Jr. A comparison of biochemical tests for pheochromocytoma: measurement of fractionated plasma metanephrines compared with the combination of 24-hour urinary metanephrines and catecholamines. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:553-558.
 23. Zeiger MA, Siegelman SS, Hamrahian AH. Medical and surgical evaluation and treatment of adrenal incidentalomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:2004-2015.
 24. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:1526-1540.
 25. Lenders JW, Pacak K, Walther MM, et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best? *JAMA* 2002;287:1427-1434.
 26. Funder JW, Carey RM, Mantero F, et al. The management of primary aldosteronism: case detection, diagnosis, and treatment: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:1889-1916.
 27. Government of Western Australia. Diagnostic imaging pathways - adrenal mass (incidental on CT) [Internet]. Western Australia (WA): Government of Western Australia, c2016 [cited 2016 Mar]. Available from: <http://www.imagingpathways.health.wa.gov.au/index.php/imaging-pathways/endocrine/incidental-adrenal-mass-on-CT>.
 28. Oh JY. How to approach and follow adrenal incidentaloma? *Korean J Intern Med* 2013;28:541-543.
 29. Kanagarajah P, Ayyathurai R, Manoharan M, Narayanan G, Kava BR. Current concepts in the management of adrenal incidentalomas. *Urol Ann* 2012;4:137-144.
 30. Vikram R, Yeung HD, Macapinlac HA, Iyer RB. Utility of PET/CT in differentiating benign from malignant adrenal nodules in patients with cancer. *AJR Am J Roentgenol*. 2008;191:1545-1551.
 31. Korobkin M. CT characterization of adrenal masses: the time has come. *Radiology* 2000;217:629-632.
 32. Boland GW, Blake MA, Hahn PF, Mayo-Smith WW. Incidental adrenal lesions: principles, techniques, and algorithms for imaging characterization. *Radiology* 2008;249:756-775.
 33. Pena CS, Boland GW, Hahn PF, Lee MJ, Mueller PR. Characterization of indeterminate (lipid-poor) adrenal masses: use of washout characteristics at contrast-enhanced CT. *Radiology* 2000;217:798-802.
 34. Caoili EM, Korobkin M, Francis IR, et al. Adrenal masses: characterization with combined unenhanced and delayed enhanced CT. *Radiology* 2002;222:629-633.
 35. Ilias I, Sahdev A, Reznick RH, Grossman AB, Pacak K. The

- optimal imaging of adrenal tumours: a comparison of different methods. *Endocr Relat Cancer* 2007;14:587-599.
36. Blake MA, Kalra MK, Sweeney AT, et al. Distinguishing benign from malignant adrenal masses: multi-detector row CT protocol with 10-minute delay. *Radiology* 2006;238:578-585.
 37. Berruti A, Baudin E, Gelderblom H, et al. Adrenal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012;23 Suppl 7:vii131-vii138.
 38. Ansquer C, Scigliano S, Mirallié E, et al. 18F-FDG PET/CT in the characterization and surgical decision concerning adrenal masses: a prospective multicentre evaluation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:1669-1678.
 39. Yun M, Kim W, Alnafisi N, Lacorte L, Jang S, Alavi A. 18F-FDG PET in characterizing adrenal lesions detected on CT or MRI. *J Nucl Med* 2001;42:1795-1799.
 40. Park BK, Kim CK, Kim B, Lee JH. Comparison of delayed enhanced CT and chemical shift MR for evaluating hyperattenuating incidental adrenal masses. *Radiology* 2007;243:760-765.
 41. Groussin L, Bonardel G, Silvéra S, et al. 18F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography for the diagnosis of adrenocortical tumors: a prospective study in 77 operated patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:1713-1722.
 42. Tessonnier L, Sebag F, Palazzo FF, et al. Does 18F-FDG PET/CT add diagnostic accuracy in incidentally identified non-secreting adrenal tumours? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:2018-2025.
 43. Metser U, Miller E, Lerman H, Lievshitz G, Avital S, Even-Sapir E. 18F-FDG PET/CT in the evaluation of adrenal masses. *J Nucl Med* 2006;47:32-37.
 44. Blake MA, Slattey JM, Kalra MK, et al. Adrenal lesions: characterization with fused PET/CT image in patients with proved or suspected malignancy--initial experience. *Radiology* 2006;238:970-977.
 45. Caoili EM, Korobkin M, Brown RK, Mackie G, Shulkin BL. Differentiating adrenal adenomas from nonadenomas using (18)F-FDG PET/CT: quantitative and qualitative evaluation. *Acad Radiol* 2007;14:468-475.
 46. Nunes ML, Rault A, Teynie J, et al. 18F-FDG PET for the identification of adrenocortical carcinomas among indeterminate adrenal tumors at computed tomography scanning. *World J Surg* 2010;34:150615-10.
 47. Bernardino ME, Walther MM, Phillips VM, et al. CT-guided adrenal biopsy: accuracy, safety, and indications. *AJR Am J Roentgenol* 1985;144:67-69.
 48. Chagpar R, Siperstein AE, Berber E. Adrenocortical cancer update. *Surg Clin North Am* 2014;94:669-687.
 49. Allolio B, Fassnacht M. Clinical review: adrenocortical carcinoma: clinical update. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2027-2037.
 50. Barzon L, Fallo F, Sonino N, Boscaro M. Development of overt Cushing's syndrome in patients with adrenal incidentaloma. *Eur J Endocrinol* 2002;146:61-66.
 51. Angeli A, Osella G, Ali A, Terzolo M. Adrenal incidentaloma: an overview of clinical and epidemiological data from the National Italian Study Group. *Horm Res* 1997;47:279-283.
 52. Mazzuco TL, Bourdeau I, Lacroix A. Adrenal incidentalomas and subclinical Cushing's syndrome: diagnosis and treatment. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2009;16:203-210.
 53. Lam KY, Lo CY. Metastatic tumours of the adrenal glands: a 30-year experience in a teaching hospital. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002;56:95-101.
 54. Casola G, Nicolet V, vanSonnenberg E, et al. Unsuspected pheochromocytoma: risk of blood-pressure alterations during percutaneous adrenal biopsy. *Radiology* 1986;159:733-735.
 55. Young WF Jr. Management approaches to adrenal incidentalomas. A view from Rochester, Minnesota. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000;29:159-185, x.
 56. Barzon L, Scaroni C, Sonino N, et al. Incidentally discovered adrenal tumors: endocrine and scintigraphic correlates. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:55-62.
 57. Van der Kamp HJ, Wit JM. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia. *Eur J Endocrinol* 2004;151 Suppl 3:U71-U75.
 58. Jaresch S, Kornely E, Kley HK, Schlaghecke R. Adrenal incidentaloma and patients with homozygous or heterozygous congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:685-689.
 59. Lightner ES, Levine LS. The adrenal incidentaloma. A pediatric perspective. *Am J Dis Child* 1993;147:1274-1276.
 60. Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:4133-4160.
 61. Haider MA, Ghai S, Jhaveri K, Lockwood G. Chemical shift MR imaging of hyperattenuating (>10 HU) adrenal masses: does it still have a role? *Radiology* 2004;231:711-716.
 62. Ichikawa T, Ohtomo K, Uchiyama G, Fujimoto H, Nasu K. Contrast-enhanced dynamic MRI of adrenal masses: classification of characteristic enhancement patterns. *Clin Radiol* 1995;50:295-300.
 63. Welch TJ, Sheedy PF 2nd, Stephens DH, Johnson CM, Swensen SJ. Percutaneous adrenal biopsy: review of a 10-year experience. *Radiology* 1994;193:341-344.
 64. Harisinghani MG, Maher MM, Hahn PF, et al. Predictive value of benign percutaneous adrenal biopsies in oncology patients. *Clin Radiol* 2002;57:898-901.
 65. Quayle FJ, Spittle JA, Pierce RA, Lairmore TC, Moley JF, Brunt LM. Needle biopsy of incidentally discovered adrenal masses is rarely informative and potentially hazardous.

- Surgery 2007;142:497-502; discussion 502-504.
66. Paulsen SD, Nghiem HV, Korobkin M, Caoili EM, Higgins EJ. Changing role of imaging-guided percutaneous biopsy of adrenal masses: evaluation of 50 adrenal biopsies. *AJR Am J Roentgenol* 2004;182:1033-1037.
 67. Berland LL, Silverman SG, Gore RM, et al. Managing incidental findings on abdominal CT: white paper of the ACR incidental findings committee. *J Am Coll Radiol* 2010;7:754-773.
 68. Kennedy L, Atkinson AB, Johnston H, Sheridan B, Hadden DR. Serum cortisol concentrations during low dose dexamethasone suppression test to screen for Cushing's syndrome. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984;289:1188-1191
 69. Newell-Price J, Trainer P, Besser M, Grossman A. The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome and pseudo-Cushing's states. *Endocr Rev* 1998;19:647-672.
 70. Werbel SS, Ober KP. Pheochromocytoma. Update on diagnosis, localization, and management. *Med Clin North Am* 1995;79:131-153.
 71. Eisenhofer G, Goldstein DS, Walther MM, et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: how to distinguish true- from false-positive test results. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2656-2666.
 72. Plouin PF, Duclos JM, Soppelsa F, Boublil G, Chatellier G. Factors associated with perioperative morbidity and mortality in patients with pheochromocytoma: analysis of 165 operations at a single center. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1480-1486.
 73. Bravo EL, Tagle R. Pheochromocytoma: state-of-the-art and future prospects. *Endocr Rev* 2003;24:539-553.
 74. Kudva YC, Sawka AM, Young WF Jr. Clinical review 164: the laboratory diagnosis of adrenal pheochromocytoma: the Mayo Clinic experience. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4533-4539.
 75. Mulatero P, Stowasser M, Loh KC, et al. Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:1045-1050.
 76. Rossi GP, Pessina AC, Heagerty AM. Primary aldosteronism: an update on screening, diagnosis and treatment. *J Hypertens* 2008;26:613-621.
 77. Young WF Jr. Minireview: primary aldosteronism--changing concepts in diagnosis and treatment. *Endocrinology* 2003;144:2208-2213.
 78. Stowasser M, Gordon RD, Tunny TJ, Klemm SA, Finn WL, Krek AL. Familial hyperaldosteronism type II: five families with a new variety of primary aldosteronism. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1992;19:319-322.
 79. Chao CT, Wu VC, Kuo CC, et al. Diagnosis and management of primary aldosteronism: an updated review. *Ann Med* 2013;45:375-383.
 80. Terzolo M, Pia A, Reimondo G. Subclinical Cushing's syndrome: definition and management. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012;76:12-18.
 81. Kim BY, Chun AR, Kim KJ, et al. Clinical characteristics and metabolic features of patients with adrenal incidentalomas with or without subclinical Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2014;29:457-463.
 82. Goldstein RE, O'Neill JA Jr, Holcomb GW 3rd, et al. Clinical experience over 48 years with pheochromocytoma. *Ann Surg* 1999;229:755-764; discussion 764-766.
 83. Ross EJ, Prichard BN, Kaufman L, Robertson AI, Harries BJ. Preoperative and operative management of patients with phaeochromocytoma. *Br Med J* 1967;1:191-198.
 84. Combemale F, Carnaille B, Tavernier B, et al. Exclusive use of calcium channel blockers and cardioselective beta-blockers in the pre- and per-operative management of pheochromocytomas. 70 cases. *Ann Chir* 1998;52:341-345.
 85. Lebuffe G, Dosseh ED, Tek G, et al. The effect of calcium channel blockers on outcome following the surgical treatment of phaeochromocytomas and paragangliomas. *Anaesthesia* 2005;60:439-444.
 86. Ulchaker JC, Goldfarb DA, Bravo EL, Novick AC. Successful outcomes in pheochromocytoma surgery in the modern era. *J Urol* 1999;161:764-767.
 87. Perry RR, Keiser HR, Norton JA, et al. Surgical management of pheochromocytoma with the use of metyrosine. *Ann Surg* 1990;212:621-628.
 88. Steinsapir J, Carr AA, Prisant LM, Bransome ED Jr. Metyrosine and pheochromocytoma. *Arch Intern Med* 1997;157:901-906.
 89. Pacak K. Preoperative management of the pheochromocytoma patient. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:4069-4079.
 90. Melmed S, Kleinberg D, Ho K. *Williams Textbook of Endocrinology*. 12th ed. Philadelphia: Elsevier, 2011.
 91. Grosse H, Schröder D, Schober O, Hausen B, Dralle H. The importance of high-dose alpha-receptor blockade for blood volume and hemodynamics in pheochromocytoma. *Anaesthesist* 1990;39:313-318.
 92. Mannelli M. Management and treatment of pheochromocytomas and paragangliomas. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1073:405-416.
 93. Williams DT, Dann S, Wheeler MH. Phaeochromocytoma--views on current management. *Eur J Surg Oncol* 2003;29:483-490.
 94. Bravo EL. Evolving concepts in the pathophysiology, diagnosis, and treatment of pheochromocytoma. *Endocr Rev* 1994;15:356-368.
 95. Rossi GP, Cesari M, Cuspidi C, et al. Long-term control of arterial hypertension and regression of left ventricular hy-

- peritrophy with treatment of primary aldosteronism. *Hypertension* 2013;62:62-69.
96. Reimel B, Zanocco K, Russo MJ, et al. The management of aldosterone-producing adrenal adenomas--does adrenalectomy increase costs? *Surgery* 2010;148:1178-1185; discussion 1185.
97. Parthasarathy HK, Ménard J, White WB, et al. A double-blind, randomized study comparing the antihypertensive effect of eplerenone and spironolactone in patients with hypertension and evidence of primary aldosteronism. *J Hypertens* 2011;29:980-990.
98. Chrousos GP. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. *N Engl J Med* 1995;332:1351-1362.
99. Cui X, Yang L, Li J, et al. Perioperative endocrine therapy for patients with Cushing's syndrome undergoing retroperitoneal laparoscopic adrenalectomy. *Int J Endocrinol* 2012;2012:983965.
100. Brunt L. Minimal access adrenal surgery. *Surg Endosc* 2006;20:351-361.
101. Davenport E, Lennard T. Acute hypercortisolism: what can the surgeon offer? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014;81:498-502.
102. Shen WT, Lee J, Kebebew E, Clark OH, Duh QY. Selective use of steroid replacement after adrenalectomy: lessons from 331 consecutive cases. *Arch Surg* 2006;141:771-774; discussion 774-746.
103. Pantalone KM, Gopan T, Remer EM, et al. Change in adrenal mass size as a predictor a malignant tumor. *Endocr Pract* 2010;16:577-587.
104. Kannan S, Remer EM, Hamrahian AH. Evaluation of patients with adrenal incidentalomas. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2013;20:161-169.
105. Vassilatou E, Vryonidou A, Michalopoulou S, et al. Hormonal activity of adrenal incidentalomas: results from a long-term follow-up study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009;70:674-679.