

INCIDENTALOMA SURRENALICO

Le masse a livello delle ghiandole surrenali sono frequentemente diagnosticate con studi di imaging effettuati per la ricerca di patologie non correlate al surrene. Il sempre maggiore utilizzo di ecografia, Tomografia Computerizzata (TC) e Risonanza Magnetica (RM) ha incrementato il riscontro occasionale di lesioni surrenaliche per lo più asintomatiche, i cosiddetti incidentalomi surrenalici.

EPIDEMIOLOGIA

1) Casistiche autoptiche

Nelle casistiche autoptiche la prevalenza varia a seconda delle dimensioni considerate e dell'età dei pazienti. Prendendo in esame le principali casistiche autoptiche, la prevalenza degli adenomi surrenalici è risultata tra l' 1% e 8.7% , senza una differenza significativa fra uomini e donne [1, 2, 3] (livello di evidenza 3).

2) Studi in vivo

In grandi studi clinici in vivo in cui è stata utilizzata la TC per la diagnosi di incidentaloma surrenalico, la prevalenza risulta 0.6-1.9% [4-7] (livello di evidenza 2b); in altri studi la prevalenza si avvicina a quella delle casistiche autoptiche, attestandosi intorno al 4.4% [8] (livello di evidenza 2a). La prevalenza varia inoltre con l'età dei pazienti, essendo < 1% al di sotto dei 30 anni e aumentando al 7-10% nei soggetti > 70 anni [9], con un picco di incidenza fra i 50 e i 70 anni [1] (livello di evidenza 3). Per quanto riguarda la prevalenza di sesso esistono dati discordanti tra dati autoptici e in vivo: in uno studio retrospettivo su 1004 pazienti condotto dalla Società Italiana di Endocrinologia è emersa una prevalenza di incidentaloma surrenalico maggiore nel sesso femminile (58% vs 42%) [10] (livello di evidenza 2b).

3) Rilevanza epidemiologica del diametro

Il diametro può essere utilizzato come uno dei criteri per distinguere una lesione maligna. Il carcinoma del cortico-surrene (ACC) rappresenta il 2% di tutte le lesioni surrenaliche con diametro inferiore ai 4 cm di diametro, il 6% di quelle con diametro compreso tra 4.1 e 6 cm e il 25% di quelle con diametro superiore ai 6 cm. L'adenoma surrenalico rappresenta il 65% delle masse \leq 4 cm, mentre questa percentuale si riduce al 18% nelle masse di 6 cm [11] (livello di evidenza 2b). Il diametro non deve però essere considerato come unico criterio di malignità, in quanto il riscontro di ACC con diametro inferiore a 3 cm non è così infrequente [3, 10, 12-15] (livello di evidenza 2b).

TIPOLOGIA ISTOLOGICA

Le masse surrenaliche possono avere un comportamento sia benigno che maligno.

Nello studio di Mansmann et al. gli incidentalomi sono stati classificati in ordine di frequenza: adenoma 41%, metastasi 19%, ACC 10%, mielolipoma 9%, feocromocitoma 8%. La restante percentuale comprendeva lesioni benigne come cisti surrenaliche ed emorragie [11] (livello di evidenza 2b). Nello studio italiano condotto dalla Società Italiana di Endocrinologia, nel quale erano state escluse le metastasi, le prevalenze di adenoma corticale, feocromocitoma, ACC e altre

lesioni (ganglioneuromi, mielolipomi, ematomi) sono risultate rispettivamente dell' 84%, 4.2%, 4% e 7.2% [10] (livello di evidenza 2b).

Pertanto la maggior parte degli incidentalomi surrenalici sono adenomi benigni, rappresentando circa l' 80% di tutti i tumori, anche se una stima precisa è impossibile, in quanto raramente queste lesioni benigne vengono asportate [1, 2, 8, 10, 11, 16-20] (livello di evidenza 2b).

Il surrene è spesso sede di metastasi di tumori primari (vedi capitolo successivo) ed in coorti di pazienti oncologici il 50-75% di incidentalomi surrenali sono metastasi [17, 21-24] (livello di evidenza 2b).

Linee guida per la diagnosi delle masse surrenaliche sulla base dei dati epidemiologici	Grado di raccomandazione
1. In tutti i pazienti con riscontro di massa surrenalica è necessario considerare la possibilità che si tratti di una lesione maligna. La probabilità aumenta in modo significativo se il diametro è ≥ 6 cm e si riduce se < 4 cm	Raccomandato
2. In tutti i pazienti con storia di malattia neoplastica e riscontro di massa surrenalica è necessario escludere che si tratti di una lesione metastatica	Raccomandato

VALUTAZIONE RADIOLOGICA

In generale, le caratteristiche morfologiche della maggior parte delle masse surrenaliche non sono sufficientemente specifiche da consentire una caratterizzazione precisa. A ciò si aggiunga che gli studi disponibili nei pazienti con masse surrenaliche soffrono della mancanza di criteri di inclusione chiari. Inoltre manca, nella maggior parte dei casi, l'accertamento dei risultati con una diagnosi patologica definitiva.

1) Ecografia

L'ecografia non garantisce la stessa sensibilità di TC o RM [25, 26] (livello di evidenza 2a). Infatti la sua accuratezza è fortemente operatore-dipendente. L'obesità e l'aria sovrastante sono ostacoli frequenti alla visualizzazione dei surreni [27] (livello di evidenza 4). Inoltre, secondo Suzuki et al. [28] (livello di evidenza 2a), la sensibilità dipende dalle dimensioni della massa, essendo pari al 65% per lesioni < 3 cm e 100% per lesioni > 3 cm. Un altro studio ha riscontrato che l'ecografia ha una buona affidabilità nella valutazione delle dimensioni della massa e della sua crescita nel tempo, ma non ha alcun ruolo nella differenziazione tra masse surrenaliche benigne e maligne [29] (livello di evidenza 2b).

2) TC senza mezzo di contrasto

La maggior parte delle scansioni TC che portano alla scoperta di un incidentaloma surrenalico sono attualmente effettuate per patologie addominali o toraciche e non sono mirate in modo specifico allo studio delle logge surrenaliche. Pertanto non soddisfano le attuali raccomandazioni tecniche per uno studio TC ottimale delle ghiandole surrenali, che richiedono sezioni continue multiple di spessore compreso tra 3 e 5 mm [30] (livello di evidenza 2a).

Le dimensioni e l'aspetto di una massa surrenale alla TC possono aiutare a distinguere tra lesioni benigne e maligne. Ponendo un cut-off dimensionale di 4 cm si è in grado di diagnosticare con alta probabilità lesioni non adenomatose, con una specificità però molto bassa [10, 11, 31] (livello di evidenza 2b).

La TC, come la RM, è un esame di imaging sensibile al contenuto tissutale di lipidi; nella diagnostica surrenalica ciò è fondamentale poichè il 70% degli adenomi surrenalici contiene abbondante grasso intracellulare, al contrario della maggior parte delle lesioni maligne [2, 11, 16] (livello di evidenza 2b). La tecnica della **densitometria TC** si basa infatti sulla relazione lineare inversa tra concentrazione di tessuto adiposo e valori di attenuazione alla TC senza mezzo di contrasto, espresso in unità Hounsfield (HU). Attraverso tale tecnica si dimostra come il valore di attenuazione medio degli adenomi è significativamente inferiore a quello dei non adenomi.

Sei studi, per un totale di 730 pazienti, hanno dimostrato come un cut-off di densità posto a 10 HU abbia la migliore accuratezza nella differenziazione tra masse benigne (≤ 10 HU) e maligne, con una sensibilità del 96-100% e una specificità del 50-100% [32-37] (livello di evidenza 2a). Le lesioni con una densità > 10 HU alla TC senza mezzo di contrasto vengono considerate indeterminate e generalmente per la loro caratterizzazione sono richiesti altri esami. E' importante ricordare infatti che il 30% circa degli adenomi surrenalici si dimostrano poveri di lipidi [33-37] (livello di evidenza 2a). Un singolo studio ha suggerito che tutte le masse surrenaliche con valori di attenuazione > 43 HU, prive di calcificazioni e non emorragiche dovrebbero essere considerate sospette per malignità [30] (livello di evidenza 2b).

L'associazione tra dimensioni della massa e valore di attenuazione TC ha fornito risultati più accurati rispetto all'utilizzo delle singole tecniche [32] (livello di evidenza 2a).

3) TC con mezzo di contrasto

Nello studio TC delle logge surrenaliche si può ottenere il tempo di washout del mezzo di contrasto (mdc) per differenziare le masse benigne da quelle maligne. La valutazione a 10 minuti ha presentato la migliore accuratezza diagnostica. Un washout assoluto $\geq 40-60\%$, 10 minuti dopo la somministrazione del mdc, ha dimostrato una sensibilità dell' 82-96% e una specificità dell' 81-100% nella differenziazione di masse benigne e maligne [33-37] (livello di evidenza 2a). Un washout relativo del 37,5-50%, 10 minuti dopo la somministrazione del mezzo di contrasto, ha invece dimostrato una sensibilità del 100% e una specificità del 95-100% [30] (livello di evidenza 2b).

Nel caso in cui si sospetti una lesione maligna primitiva del surrene, è fondamentale estendere la TC addome con mezzo di contrasto anche al torace per completare la stadiazione della neoplasia, dal momento che polmone e fegato sono frequentemente sede di metastasi.

4) RM

La RM, come la TC, è efficace nel distinguere le lesioni benigne da quelle maligne. Nella maggior parte dei casi, gli adenomi appaiono come ipo- o iso- intensi rispetto al fegato nelle immagini T1-pesate e iper- o iso- intensi rispetto al fegato in sequenze T2-pesate.

Utilizzando il **chemical shift imaging (CSI)** si ottengono analisi quantitative e/o qualitative della perdita di intensità del segnale rispetto a tessuti quali fegato e milza, che permettono di differenziare adenomi e non adenomi. Ad esempio, la perdita dell'intensità di segnale delle lesioni surrenaliche in rapporto alla milza differenzia gli adenomi dai non-adenomi con una sensibilità dell' 84-100% e una specificità del 92-100% [38-41] (livello di evidenza 2b).

Non è ancora chiaro quale sia la tecnica migliore tra la RM con CSI e le prove densitometriche TC senza mezzo di contrasto. Gli studi disponibili hanno dimostrato che per gli adenomi ricchi di lipidi non vi è alcuna differenza apparente, ma la RM con CSI sarebbe superiore alla TC nella valutazione di adenomi poveri di lipidi con un valore di attenuazione fino a 30 HU [42, 43] (livello di evidenza 3). Tuttavia, la TC con valutazione del washout del mezzo di contrasto sta emergendo come una tecnica estremamente accurata per differenziare le lesioni surrenaliche [44-47] (livello di evidenza 2b).

5) Scintigrafia

Per l'imaging morfologico e funzionale della corteccia surrenalica in medicina nucleare sono stati principalmente studiati due derivati del radiocolesterolo: il ^{131}I -6- β -iodometil-norcolesterolo (NP-59) e il ^{75}Se -selenometil-19-norcolesterolo [48]. Due studi hanno dimostrato che la loro sensibilità nel differenziare le lesioni benigne da quelle maligne varia tra il 71 e il 100% e la specificità dal 50% al 100% [50, 51] (livello di evidenza 2b). Questi risultati sono relativi solamente a lesioni con diametro superiore a 2 cm [49, 50] (livello di evidenza 2b). La scintigrafia surrenalica NP-59 è stata ampiamente utilizzata anche per valutare l'autonomia funzionale degli adenomi surrenalici [1, 51, 52] (livello di evidenza 2b).

Tuttavia, l'insufficiente risoluzione spaziale, la disponibilità limitata del tracciante e la lunghezza della procedura, sono le principali limitazioni all'uso estensivo della scintigrafia surrenalica [50] (livello di evidenza 2b).

6) PET

La ^{18}F -FDG PET si basa sull'aumentata captazione di glucosio da parte di lesioni ad alta attività metabolica. Con questo esame si può condurre un'analisi quantitativa della captazione di FDG, utilizzando i valori di assorbimento standardizzati (SUV) o una valutazione qualitativa di tipo visivo, confrontando la captazione delle surreni con quella del fegato.

La sensibilità della FDG-PET per identificare le lesioni maligne varia tra il 93% e il 100%, con una specificità compresa tra l'80% e il 100% [53-57] (livello di evidenza 2a).

La PET non è affidabile per lesioni inferiori a 1 cm. Le lesioni maligne surrenaliche necrotiche o emorragiche possono mostrare una scarsa captazione di FDG, causando dei falsi negativi. Bisogna inoltre porre attenzione ai possibili falsi positivi, dal momento che possono risultare lesioni captanti anche alcuni adenomi surrenalici e feocromocitomi.

Recenti studi hanno dimostrato che un rapporto di SUV massima inferiore a 1.45-1.60 è altamente predittivo di lesione benigna [58-60] (livello di evidenza 2a).

L'utilizzo della **PET/TC** può offrire dei vantaggi rispetto alla sola PET, in quanto consente un'accurata localizzazione anatomica di qualsiasi captazione focale di FDG. La sensibilità della procedura oscilla tra il 98,5-100% e la specificità tra il 92% - 93,8% [59-62] (livello di evidenza 2a). Possono essere inserite nell'analisi sia la densitometria TC che le misure di washout del mezzo di contrasto, con un aumento della specificità fino al 100% [63] (livello di evidenza 2a).

La ^{18}F -FDG PET o la PET/CT possono essere un utile strumento per sospettare la malignità di lesioni radiologicamente indeterminate [44, 58] (livello di evidenza 2a).

Per la differenziazione di lesioni di origine corticosurrenalica da quelle di origine extrasurrenalica è stato introdotto un nuovo tracciante PET, l' ^{11}C -Metomidate, che si lega specificamente all'enzima

surrenalico CYP11B [64, 65] (livello di evidenza 2a). I dati preliminari mostrano che esso si accumula nella corteccia surrenalica permettendo una visualizzazione eccellente dei tumori benigni del surrene. Tuttavia, l'accumulo del tracciante in pazienti con ACC è meno specifico in quanto le lesioni sono spesso eterogenee [66] (livello di evidenza 2b).

Linee guida per la diagnosi strumentale delle masse surrenaliche	Grado di raccomandazione
1. L'uso della TC senza mezzo di contrasto o della RM appaiono superiori all'ecografia nella caratterizzazione delle masse surrenaliche	Standard
2. Per la valutazione di eventuali variazioni dimensionali è consigliata la ripetizione di TC o RM	Standard
3. Valori di attenuazione <10 UH in corso di TC senza mezzo di contrasto appaiono il criterio migliore per l'identificazione di un adenoma del surrene	Raccomandato
4. L'uso della scintigrafia surrenalica o della FDG-PET non è indicato in fase di screening	Raccomandato
5. L'uso della PET/TC può essere considerato qualora la diagnostica di screening non sia conclusiva	Raccomandato

VALUTAZIONE ORMONALE

Tutti i soggetti con incidentaloma surrenalico dovrebbero essere sottoposti a test di screening per un eccesso di catecolamine e di cortisolo, con l'eccezione dei pazienti con masse surrenaliche le cui caratteristiche di imaging sono tipiche per mielolipoma o cisti surrenalica.

1) Screening del feocromocitoma

Lo screening per il feocromocitoma dovrebbe essere eseguito anche in pazienti normotesi e in assenza delle caratteristiche di imaging suggestive per un tumore secernente catecolamine [16, 19, 31] (livello di evidenza 2a). In tutti i pazienti con masse surrenaliche, dovrebbero essere misurate le **metanefrine frazionate nelle urine** (sensibilità 97%) o le **metanefrine libere nel plasma** (sensibilità 99%) [67, 68] (livello di evidenza 2b). Risultati normali possono escludere un feocromocitoma, mentre un aumento di oltre quattro volte sopra l'intervallo di riferimento ne stabilisce la diagnosi [69] (livello di evidenza 2b). Una volta confermata l'ipersecrezione di catecolamine, se si sospetta una lesione maligna, in presenza di masse con diametro >5 cm e in caso di lesioni bilaterali, l'uso della scintigrafia con ¹²³I-metaiodobenzilguanidina (MIBG) è utile nella sua esclusione [11] (livello di evidenza 2b).

2) Screening dell' iperaldosteronismo primitivo

Tutti i pazienti con incidentaloma surrenalico e ipertensione e/o ipopotassiemia dovrebbero essere sottoposti a test per l'esclusione di iperaldosteronismo [70 - 73] (livello di evidenza 2a). I test

comprendono la misurazione di **aldosterone plasmatico e renina plasmatica (PRA)**, o la **concentrazione di renina diretta**.

Per l'esecuzione di questi test, è importante condurre un'attenta anamnesi farmacologica. Lo spironolattone deve essere sospeso almeno 6 settimane prima. Gli ACE-inibitori, gli antagonisti del recettore dell'angiotensina, gli antagonisti diidropiridinici dei canali del calcio, i beta-bloccanti, gli alfa-2 antagonisti centrali (clonidina), gli anti-infiammatori non steroidei, i diuretici potassio-disperdenti, l'amiloride, la liquirizia e il tabacco da masticare devono essere interrotti per almeno 4 settimane [70] (livello di evidenza 2a).

Il sospetto di iperaldosteronismo si basa sul rapporto tra aldosterone plasmatico e renina (ARR). Sebbene i dati discrepanti della letteratura precludano la definizione di una soglia certa, l'iperaldosteronismo primario deve essere sospettato in presenza di $ARR > 30-50$ (se l'aldosterone plasmatico è espresso in ng/dL e la PRA in ng/ml/h) [70, 74-76] (livello di evidenza 2b) o > 3.7 (se l'aldosterone plasmatico è espresso in ng/dL e la concentrazione diretta di renina in ng/L) [77, 78] (livello di evidenza 2b).

In presenza di un iperaldosteronismo primitivo, prima di definire l'opzione terapeutica (chirurgia o trattamento medico) è comunque necessario procedere a test di conferma diagnostica e di diagnosi differenziale in centri di riferimento, anche in presenza di una massa surrenalica nota [70, 71] (livello di evidenza 2a).

3) Screening della Sindrome di Cushing

Tutti i pazienti con una massa surrenalica scoperta incidentalmente dovrebbero essere sottoposti a test per ipercortisolismo [71, 79] (livello di evidenza 2a). L'ipercortisolismo franco deve essere sospettato in presenza di almeno uno su quattro dei seguenti sintomi: 1) presenza di ecchimosi; 2) facies pletorica; 3) miopatia prossimale o debolezza muscolare; 4) strie rubre con larghezza > 1 cm [79] (livello di evidenza 2a).

La diagnostica è complessa e richiede successivi livelli di valutazione ormonale basale e dinamica. Non essendo argomento pertinente di queste linee guida, si fa cenno alle sole valutazioni di screening di primo livello, rimandando alla valutazione in centri specialistici per la diagnosi differenziale.

a) **Cortisolo libero urinario (CLU):**

Se il sospetto è elevato, è consigliato procedere ad almeno tre determinazioni di CLU nella raccolta di urine delle 24 ore in diverse occasioni [79-81] (livello di evidenza 2a).

La normalità dell'escrezione di CLU in tutte le determinazioni rende improbabile la presenza di sindrome di Cushing, qualora la funzione renale sia normale e la raccolta completa [79-81] (livello di evidenza 2a).

Livelli di CLU quattro volte maggiori del limite superiore di norma sono virtualmente diagnostici, ancorché di raro riscontro nella sindrome di Cushing [79-81] (livello di evidenza 2a).

Elevazioni di CLU di grado minore possono essere osservate in diverse condizioni, che vengono accomunate dal termine pseudo-Cushing. Pertanto, non può essere considerato come il singolo test universale per lo screening della sindrome di Cushing [79-81] (livello di evidenza 2a).

b) **Test di soppressione con desametasone a basse dosi** (somministrazione di 1mg alle ore 23 della sera precedente il prelievo):

Il razionale per l'uso di questo test risiede nel fatto che una piccola dose di desametasone (DST) non inibirà il rilascio di cortisolo nei pazienti con sindrome di Cushing, ma sarà sufficiente per inibirlo nei soggetti normali [82, 83] (livello di evidenza 2a).

La classica soglia di cortisolo serico di 5 µg/dL (138 nmol/L) è stata recentemente ridotta a 1.8 µg/dL (50 nmol/l) [84, 85] (livello di evidenza 2a). Ciò ha migliorato la sensibilità del test (93-96%) [86] (livello di evidenza 2a), per cui livelli di cortisolo post-DST 1 mg inferiori a tale soglia dovrebbero escludere una sindrome di Cushing attiva [82] (livello di evidenza 2a). La specificità del test è tuttavia limitata a 70% [87] (livello di evidenza 2b).

I vantaggi del test sono la facilità di esecuzione in regime ambulatoriale e i ridotti costi.

Vanno ricordate una serie di condizioni che possono causare risultati falsamente positivi: l'assunzione della pillola estro-progestinica (che va sospesa per almeno 4 settimane), la possibilità di un ridotto assorbimento del farmaco, numerosi farmaci che incrementano il metabolismo epatico del desametasone (induttori del CYP 3A4) [82] e l'insufficienza epatica o renale [87] (livello di evidenza 2a).

c) **Cortisolo salivare notturno** (ore 23.00-24.00):

Il razionale del test è andare a valutare se vi è alterazione del normale ritmo circadiano del cortisolo, uno tra i primi parametri che si modificano nella sindrome di Cushing.

E' particolarmente utile nella gestione di casi difficili che richiedono valutazioni ripetute nel tempo [82] (livello di evidenza 2a) e nelle prime fasi della gravidanza [88] (livello di evidenza 2a).

Sebbene l'uso del cortisolo salivare notturno non abbia raggiunto ancora ampia diffusione e richieda esperienza laboratoristica specifica in ciascun centro di riferimento, può essere considerato un test alla pari con il cortisolo dopo soppressione con DST 1 mg e del CLU [79, 82] (livello di evidenza 2a).

d) **ACTH:**

Sebbene il riscontro di una massa surrenalica orienti verso una sindrome di Cushing ACTH-indipendente, è necessaria una conferma attraverso il dosaggio serico dell'ACTH. Esso deve essere effettuato in provette a freddo, per evitare la proteolisi dell'ormone, e con metodi di dosaggio immunoradiometrici che siano in grado di riconoscere adeguatamente concentrazioni inferiori a 10 pg/mL (2 pmol/L) [82] (livello di evidenza 2a). Livelli di ACTH inferiori a tale soglia, in presenza di elevate concentrazioni di cortisolo, suggeriscono una causa ACTH-indipendente, sebbene in alcuni casi di sindrome di Cushing surrenalica i livelli di ACTH possano risultare non del tutto soppressi [89] (livello di evidenza 2b).

4) **Screening della sindrome di Cushing subclinica**

La sindrome di Cushing subclinica è caratterizzata da un'autonoma secrezione di cortisolo in assenza di segni e sintomi tipici della sindrome di Cushing franca e rappresenta la disfunzione endocrina più frequente rilevata in pazienti con masse surrenaliche, ammontando al 5-20% dei casi [90, 91] (livello di evidenza 2a).

La documentazione della sindrome di Cushing subclinica è estremamente difficile nella pratica clinica [19, 90, 91] (livello di evidenza 2a).

Il test con **1 mg DST overnight** (vedi capitolo precedente) è stato ampiamente utilizzato per smascherare le lievi anomalie di secrezione di cortisolo nei pazienti con incidentalomi surrenalici [10, 16, 18, 71, 91] (livello di evidenza 2b). I dati disponibili suggeriscono che il 1 mg DST deve essere il primo test di screening [10, 92-94] (livello di evidenza 2b). Tuttavia, è dibattuto il cut-off del valore di cortisolo tale per cui si possa considerare il test come positivo. Per fornire uno standard, nel 2002 il NIH State-of-the-Science Conference ha raccomandato la dose di 1 mg con la tradizionale soglia di 5 µg/dl (138 nmol / L) per definire un'adeguata soppressione [16, 71] (livello di evidenza 4). La Società Francese di Endocrinologia ha raccomandato una soglia per il test a 1.8 µg/dl (50 nmol / l) [95] (livello di evidenza 4), Tuttavia, la riduzione di specificità utilizzando tale valore può portare a un numero maggiore di risultati falsi positivi [92, 93, 96] (livello di evidenza 2b).

Un secondo test di funzionalità dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene alterato, come un ACTH basso o soppresso o una concentrazione di deidroepiandrosterone solfato (DHEAS) bassa è di supporto alla diagnosi [71] (livello di evidenza 4).

In sintesi, poiché l'obiettivo è ridurre i falsi positivi che possono avere conseguenze negative sul piano psicologico ed economico, portando ad esecuzione di ulteriori test o addirittura ad una chirurgia non necessaria, si raccomandano criteri rigorosi e una valutazione multidisciplinare con i colleghi endocrinologi.

Linee guida per la diagnosi ormonale delle masse surrenaliche	Grado di raccomandazione
1. E' raccomandata la valutazione dei risultati con gli specialisti endocrinologi, per l'eventuale programmazione di ulteriori approfondimenti diagnostici e la definizione della gestione del paziente in fase pre e post-operatoria	Standard
2. E' necessaria una valutazione ormonale alla diagnosi in tutti i pazienti con masse surrenaliche, in particolare per escludere la diagnosi di feocromocitoma e di sindrome di Cushing	Standard
3. Gli esami per escludere il sospetto di iperaldosteronismo sono necessari solo nei pazienti con ipertensione e/o ipopotassiemia	Raccomandato
4. Gli esami di screening da effettuare sono: <ul style="list-style-type: none">- Metanefrine e Nometanefrine urinarie (o plasmatiche)- Cortisolo libero urinario e ACTH- Attività reninica plasmatica (o reninemia) e aldosterone in ortostatismo (solo nei pazienti ipertesi e/o ipopotassiemici)	Raccomandato

VALUTAZIONE ISTOLOGICA MEDIANTE BIOPSIA

La biopsia per gli incidentalomi surrenalici non è raccomandata, a causa del limitato valore diagnostico nella differenziazione delle lesioni benigne e maligne. Nel sospetto di ACC, la biopsia

dovrebbe essere eseguita solo quando non è indicato un approccio chirurgico o la diagnosi non può essere stabilita in altro modo, prima di iniziare la terapia medica. Prima della biopsia è sempre necessario escludere un feocromocitoma [97, 98] (livello di evidenza: 3).

METASTASI SURRENALICHE

EPIDEMIOLOGIA

Il surrene è spesso sede di metastasi di tumori primari in altra sede ed in coorti di pazienti oncologici il 50-75% di incidentalomi surrenali sono metastasi [1, 17, 21-23, 99] (livello di evidenza: 3). I tumori primitivi che possono metastatizzare a livello delle ghiandole surrenali e le relative incidenze sono riportati in tabella 1 [100, 101] (livello di evidenza: 3).

La diagnosi differenziale va fatta prevalentemente con il feocromocitoma ed il carcinoma del cortico-surrene (ACC) [22] (livello di evidenza: 3).

SITO PRIMITIVO	%
Polmone	35,4
Stomaco	14,3
Esofago	12,1
Fegato / Dotti Biliari	10,7
Pancreas	6,9
Grosso Intestino	5,4
Rene	4,3
Mammella	2,9
Vescica	1,9
Colecisti	1,6
Cervice Uterina	1,2
Altri	3,3
Totale	100

Tabella 1

DIAGNOSI

La diagnosi di lesione surrenalica metastatica nella maggior parte dei casi è una diagnosi di esclusione e si avvale della valutazione clinica del paziente, della caratterizzazione radiologica della lesione ed eventualmente della sua analisi istologica.

1) VALUTAZIONE CLINICA

Nella maggior parte dei casi, le lesioni metastatiche sono asintomatiche ed il riscontro può avvenire casualmente (incidentaloma surrenalico), durante la stadiazione del tumore primitivo (metastasi sincrone) o nel follow-up dello stesso (metastasi metacrone). Nel resto dei casi, le lesioni sono sintomatiche e possono rappresentare la prima manifestazione di patologia neoplastica primitiva in altra sede [102] (livello di evidenza: 3).

La valutazione clinica va eseguita mediante anamnesi ed esame obiettivo. L'anamnesi va orientata alla ricerca di precedenti/attuali lesioni neoplastiche maligne e di familiarità per patologia neoplastica.

Nel sospetto di lesione metastatica, vanno ricercati segni e sintomi di malattia neoplastica sistemica, quali perdita di peso, febbre, astenia, di origine ignota. Vanno inoltre ricercati segni e sintomi sospetti per tumori primitivi che metastatizzano frequentemente al surrene, come tumori polmonari, del tratto gastro-enterico, urologici, mammari; è importante in questo caso valutare anche la presenza di linfadenopatie o masse palpabili. Da ultimo va posta particolare attenzione in caso di dolore lombare, che può significare infiltrazione della parete muscolare posteriore o ematoma della loggia surrenalica.

2) ANALISI DI LABORATORIO

Le analisi vanno mirate al dosaggio di markers tumorali, orientati al sospetto clinico della lesione primitiva, e ai dosaggi ormonali [31]. Questi ultimi sono importanti per una corretta diagnosi differenziale con lesioni surrenaliche funzionanti:

- Feocromocitoma → metanefrine e normetanefrine urinarie o plasmatiche [67-69] (livello di evidenza: 2b). Il dosaggio delle precedenti sostanze è fondamentale, in quanto in caso di approccio chirurgico o biopsia la presenza di un feocromocitoma può portare ad un aumento significativo della morbilità;
- Iperaldosteronismo primitivo → attività reninica plasmatica (o reninemia) e aldosterone in ortostatismo [70, 71] (livello di evidenza: 2b);
- Sindrome di Cushing → dosaggio del cortisolo ore 8 dopo somministrazione di desametasone 1 mg alle ore 23 della sera precedente [81, 82] (livello di evidenza: 2a).

Inoltre vanno effettuati gli esami ormonali atti ad escludere una insufficienza surrenalica nei pazienti con coinvolgimento ghiandolare bilaterale [99, 103] (livello di evidenza: 3), soprattutto se si prospetta una terapia di tipo chirurgico.

3) VALUTAZIONE RADIOLOGICA

Concorre in maniera essenziale alla diagnosi differenziale tra lesione del surrene primitiva e secondaria. Si distinguono esami di primo livello (TC e RMN) e di secondo livello (PET).

La TC e la RMN permettono innanzitutto di valutare le caratteristiche morfologiche suggestive per metastasi della lesione surrenalica in fase di studio [22, 56, 100, 102, 103] (livello di evidenza: 3). La valutazione si basa su disomogeneità della lesione, presenza di margini irregolari, bilateralità (nel 10-15% dei casi), diametro generalmente maggiore di 8 cm, presenza di altre lesioni metastatiche o linfadenopatie (fino a un terzo dei casi).

a) TC:

Per la diagnosi differenziale vengono analizzate le caratteristiche morfologiche, la densità misurata in HU ed il washout del mezzo di contrasto.

Una lesione metastatica presenta le seguenti caratteristiche:

- i) **Dimensioni.** La stratificazione in base alla dimensione della lesione, utilizzando un cut off di 3 cm, presenta valori di specificità pari a 79% e sensibilità pari a 84% [33] (livello di evidenza: 3);
- ii) **Densità.** Ponendo un cut off pari a 10 H.U. si possono identificare lesioni con basso contenuto lipidico (> 10 H.U.), tra le quali troviamo le metastasi, con una specificità del 98% e una sensibilità del 66-71% [23] (livello di evidenza: 2b);
- iii) **Washout:** permette di analizzare le caratteristiche di vascolarizzazione del tessuto misurando la quantità di mezzo di contrasto che viene eliminato dalla massa nell'unità di tempo. Nelle lesioni metastatiche tale parametro presenta generalmente valori inferiori al 50% a 10 minuti, con una specificità e una sensibilità del 95% e 100%, rispettivamente [36] (livello di evidenza: 2b).

b) **RM:**

Viene solitamente eseguita dopo la TC, quando questa non sia stata sufficiente a differenziare la natura della lesione oppure in caso di controindicazioni all'utilizzo di mezzo di contrasto iodato (insufficienza renale, anamnesi allergica). Per la diagnosi differenziale vengono analizzate le immagini pesate in T2, l'enhancement sia con mezzo di contrasto che dinamico ed il chemical shift.

La lesione metastatica presenta le seguenti caratteristiche:

- i) **Immagini pesate in T2:** risultano lesioni iperintense rispetto al fegato. Queste immagini consentono una buona valutazione della lesione e dei suoi margini ma rimangono più del 30% di lesioni indeterminate [104] (livello di evidenza: 2b);
- ii) **Enhancement con mezzo di contrasto:** risulta eterogeneo nelle metastasi o nel carcinoma del corticosurrene, mentre è omogeneo o anulare nell'adenoma. La specificità e la sensibilità della metodica sono rispettivamente 60% e 90% [105] (livello di evidenza: 2b);
- iii) **Enhancement dinamico:** consiste nella valutazione del tempo di raggiungimento del picco del mezzo di contrasto. Presenta una specificità dell' 80% e una sensibilità dell' 87% [106] (livello di evidenza: 2b);
- iv) **Chemical-shift Imaging (CSI):** valutazione della perdita dell'intensità del segnale mediante analisi quantitative, come l'Indice di Intensità del Segnale (SII) o il Rapporto Milza/Surrene (ASR), che permettono un'accuratezza del 100% (superiore alla TC nelle forme di adenoma lipid-poor) [107, 108] (livello di evidenza: 2b).

c) **PET - PET/TC:**

La ¹⁸F-FDG PET si basa sull'aumentata captazione di glucosio da parte di lesioni maligne. Si può condurre un'analisi quantitativa della captazione di FDG, utilizzando i valori di assorbimento standardizzati (SUV, Standardized Uptake Value) o una valutazione visiva qualitativa, confrontando la captazione delle surreni con quella del fegato.

Ha un ruolo determinante allorché gli altri esami di imaging hanno fatto ipotizzare che la lesione surrenalica sia una metastasi, senza escluderne con certezza la natura. In questo caso la PET assume un ruolo diagnostico di secondo livello [62] (livello di evidenza: 3).

Se si utilizza un cut off di 3 SUV si ottengono una sensibilità del 98.5% ed una specificità del 92%. Se l'indagine di medicina nucleare è unita alla tomografia computerizzata come PET/TC la sensibilità della procedura aumenta a 98.5-100% e la specificità a 92-93.8% [59, 61, 62] (livello di evidenza: 3).

La PET oltre ad avere un ruolo nella diagnosi di lesione metastatica può contribuire alla ricerca della malattia primitiva, quando questa sia sconosciuta [56] (livello di evidenza: 3).

1. BIOPSIA DELLA MASSA

L'analisi istologica viene eseguita mediante agobiopsia con ago sottile (FNA, Fine Needle Aspiration) TC-guidata.

La biopsia è indicata solo per le lesioni surrenaliche per le quali l'imaging non sia stato in grado di formulare una diagnosi di certezza e quando non sia attuabile una terapia di tipo chirurgico. Questa tecnica permette di distinguere tra il tessuto surrenalico ed una crescita metastatica con una sensibilità del 98% ed una specificità del 100% [109-111] (livello di evidenza: 3). Inoltre, posta diagnosi di metastasi surrenalica, mediante esame immunoistochimico sul reperto istologico è possibile identificare l'istotipo della lesione primitiva.

Prima della biopsia è indispensabile accertare eventuali alterazioni emoreologiche ed escludere la presenza di un feocromocitoma, per evitare crisi ipertensive potenzialmente fatali [112, 113] (livello di evidenza: 3).

La biopsia percutanea è una procedura che può presentare sia complicanze minori, quali dolore addominale, ematuria, nausea, pneumotorace di lieve entità, sia complicanze maggiori, pneumotorace con necessità di intervento chirurgico o emorragia nel 2.8-3.6% dei casi [31] (livello di evidenza: 4).

Linee guida per la diagnosi delle lesioni metastatiche surrenaliche	Grado di raccomandazione
1. Valutazione clinica Fondamentale fare una valutazione delle condizioni generali e della storia clinica del paziente, con particolare riguardo alle pregresse diagnosi di carcinoma con alto rischio di metastasi surrenaliche e alla presenza di dolore lombare omolaterale, frequentemente associato all'estensione extraghiandolare della malattia	Opzionale
2. Analisi di laboratorio Tali indagini devono mirare ad escludere la presenza di una lesione funzionante del surrene, in particolare di un feocromocitoma	Raccomandato
3. Imaging Per la caratterizzazione della lesione è indispensabile eseguire la TC, tenendo in considerazione la densità (> 10 HU) e il rapido washout del mezzo di contrasto. La RMN va eseguita quando la TC non offre sufficienti informazioni o è controindicata. Tale esame permette di orientare alla	Raccomandato

<p>diagnosi mediante l'iperintensità nelle immagini pesate in T2, mediante l'enhancement eterogeneo del mezzo di contrasto e mediante i parametri del Chemical Shift Imaging.</p>	
<p>4. Medicina nucleare La PET/PET-TC è un esame di secondo livello che viene eseguito allorquando la TC e la RMN non sono state in grado di dirimere il dubbio o per completare la stadiazione della neoplasia primitiva.</p>	<p>Raccomandato</p>
<p>5. Biopsia La biopsia va eseguita nei casi in cui gli esami di imaging di primo e di secondo livello non sono stati in grado di orientare la diagnosi e allorquando non vi è indicazione all'exeresi chirurgica della lesione. Prima di effettuare la biopsia bisogna sempre escludere la presenza di un feocromocitoma.</p>	<p>Opzionale</p>

BIBLIOGRAFIA

1. Barzon L, Sonino N, Fallo F, Palu G, Boscaro M: **Prevalence and natural history of adrenal incidentalomas.** *Eur J Endocrinol* 2003, **149**(4):273-285.
2. Kloos RT, Gross MD, Francis IR, Korobkin M, Shapiro B: **Incidentally discovered adrenal masses.** *Endocr Rev* 1995, **16**(4):460-484.
3. Reinhard C, Saeger W, Schubert B: **Adrenocortical nodules in post-mortem series. Development, functional significance, and differentiation from adenomas.** *Gen Diagn Pathol* 1996, **141**(3-4):203-208.
4. Prinz RA, Brooks MH, Churchill R, Graner JL, Lawrence AM, Paloyan E, Sparagana M: **Incidental asymptomatic adrenal masses detected by computed tomographic scanning. Is operation required?** *JAMA* 1982, **248**(6):701-704.
5. Abecassis M, McLoughlin MJ, Langer B, Kudlow JE: **Serendipitous adrenal masses: prevalence, significance, and management.** *Am J Surg* 1985, **149**(6):783-788.
6. Masumori N, Adachi H, Noda Y, Tsukamoto T: **Detection of adrenal and retroperitoneal masses in a general health examination system.** *Urology* 1998, **52**(4):572-576.
7. Glazer HS, Weyman PJ, Sagel SS, Levitt RG, McClennan BL: **Nonfunctioning adrenal masses: incidental discovery on computed tomography.** *AJR Am J Roentgenol* 1982, **139**(1):81-85.
8. Bovio S, Cataldi A, Reimondo G, Sperone P, Novello S, Berruti A, Borasio P, Fava C, Dogliotti L, Scagliotti GV *et al*: **Prevalence of adrenal incidentaloma in a contemporary computerized tomography series.** *J Endocrinol Invest* 2006, **29**(4):298-302.
9. Mantero F, Albiger N: **A comprehensive approach to adrenal incidentalomas.** *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2004, **48**(5):583-591.
10. Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, Osella G, Masini AM, Ali A, Giovagnetti M, Opocher G, Angeli A: **A survey on adrenal incidentaloma in Italy. Study Group on Adrenal Tumors of the Italian Society of Endocrinology.** *J Clin Endocrinol Metab* 2000, **85**(2):637-644.
11. 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**(2):309-340.
12. Linos DA, Stylopoulos N: **How accurate is computed tomography in predicting the real size of adrenal tumors? A retrospective study.** *Arch Surg* 1997, **132**(7):740-743.
13. Belldegrun A, Hussain S, Seltzer SE, Loughlin KR, Gittes RF, Richie JP: **Incidentally discovered mass of the adrenal gland.** *Surg Gynecol Obstet* 1986, **163**(3):203-208.
14. Bertagna C, Orth DN: **Clinical and laboratory findings and results of therapy in 58 patients with adrenocortical tumors admitted to a single medical center (1951 to 1978).** *Am J Med* 1981, **71**(5):855-875.
15. Gordon RD: **Primary aldosteronism: a new understanding.** *Clin Exp Hypertens* 1997, **19**(5-6):857-870.
16. Grumbach MM, Biller BM, Braunstein GD, Campbell KK, Carney JA, Godley PA, Harris EL, Lee JK, Oertel YC, Posner MC *et al*: **Management of the clinically inapparent adrenal mass ("incidentaloma").** *Ann Intern Med* 2003, **138**(5):424-429.
17. Benitah N, Yeh BM, Qayyum A, Williams G, Breiman RS, Coakley FV: **Minor morphologic abnormalities of adrenal glands at CT: prognostic importance in patients with lung cancer.** *Radiology* 2005, **235**(2):517-522.
18. Terzolo M, Osella G, Ali A, Borretta G, Cesario F, Paccotti P, Angeli A: **Subclinical Cushing's syndrome in adrenal incidentaloma.** *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998, **48**(1):89-97.
19. Terzolo M, Bovio S, Pia A, Reimondo G, Angeli A: **Management of adrenal incidentaloma.** *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009, **23**(2):233-243.
20. Bernini G, Moretti A, Argenio G, Salvetti A: **Primary aldosteronism in normokalemic patients with adrenal incidentalomas.** *Eur J Endocrinol* 2002, **146**(4):523-529.
21. Francis IR, Smid A, Gross MD, Shapiro B, Naylor B, Glazer GM: **Adrenal masses in oncologic patients: functional and morphologic evaluation.** *Radiology* 1988, **166**(2):353-356.

22. Lenert JT, Barnett CC, Jr., Kudelka AP, Sellin RV, Gagel RF, Prieto VG, Skibber JM, Ross MI, Pisters PW, Curley SA *et al*: **Evaluation and surgical resection of adrenal masses in patients with a history of extra-adrenal malignancy.** *Surgery* 2001, **130**(6):1060-1067.
23. Frilling A, Tecklenborg K, Weber F, Kuhl H, Muller S, Stamatias G, Broelsch C: **Importance of adrenal incidentaloma in patients with a history of malignancy.** *Surgery* 2004, **136**(6):1289-1296.
24. Cawood TJ, Hunt PJ, O'Shea D, Cole D, Soule S: **Recommended evaluation of adrenal incidentalomas is costly, has high false-positive rates and confers a risk of fatal cancer that is similar to the risk of the adrenal lesion becoming malignant; time for a rethink?** *Eur J Endocrinol* 2009, **161**(4):513-527.
25. Abrams HL, Siegelman SS, Adams DF, Sanders R, Finberg HJ, Hessel SJ, McNeil BJ: **Computed tomography versus ultrasound of the adrenal gland: a prospective study.** *Radiology* 1982, **143**(1):121-128.
26. Suzuki K, Fujita K, Ushiyama T, Mugiya S, Kageyama S, Ishikawa A: **Efficacy of an ultrasonic surgical system for laparoscopic adrenalectomy.** *J Urol* 1995, **154**(2 Pt 1):484-486.
27. Yeh HC: **Sonography of the adrenal glands: normal glands and small masses.** *AJR Am J Roentgenol* 1980, **135**(6):1167-1177.
28. Suzuki Y, Sasagawa, Suzuki H, Izumi T, Kaneko H, Nakada T: **The role of ultrasonography in the detection of adrenal masses: comparison with computed tomography and magnetic resonance imaging.** *Int Urol Nephrol* 2001, **32**(3):303-306.
29. Fontana D, Porpiglia F, Destefanis P, Fiori C, Ali A, Terzolo M, Osella G, Angeli A: **What is the role of ultrasonography in the follow-up of adrenal incidentalomas? The Gruppo Piemontese Incidentalomi Surrenalici.** *Urology* 1999, **54**(4):612-616.
30. Blake MA, Kalra MK, Sweeney AT, Lucey BC, Maher MM, Sahani DV, Halpern EF, Mueller PR, Hahn PF, Boland GW: **Distinguishing benign from malignant adrenal masses: multi-detector row CT protocol with 10-minute delay.** *Radiology* 2006, **238**(2):578-585.
31. Young WF, Jr.: **Clinical practice. The incidentally discovered adrenal mass.** *N Engl J Med* 2007, **356**(6):601-610.
32. Hamrahian AH, Ioachimescu AG, Remer EM, Motta-Ramirez G, Bogabathina H, Levin HS, Reddy S, Gill IS, Siperstein A, Bravo EL: **Clinical utility of noncontrast computed tomography attenuation value (hounsfield units) to differentiate adrenal adenomas/hyperplasias from nonadenomas: Cleveland Clinic experience.** *J Clin Endocrinol Metab* 2005, **90**(2):871-877.
33. Lee MJ, Hahn PF, Papanicolaou N, Egglin TK, Saini S, Mueller PR, Simeone JF: **Benign and malignant adrenal masses: CT distinction with attenuation coefficients, size, and observer analysis.** *Radiology* 1991, **179**(2):415-418.
34. Korobkin M, Brodeur FJ, Francis IR, Quint LE, Dunnick NR, Londy F: **CT time-attenuation washout curves of adrenal adenomas and nonadenomas.** *AJR Am J Roentgenol* 1998, **170**(3):747-752.
35. 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**(3):798-802.
36. Caoili EM, Korobkin M, Francis IR, Cohan RH, Platt JF, Dunnick NR, Raghupathi KI: **Adrenal masses: characterization with combined unenhanced and delayed enhanced CT.** *Radiology* 2002, **222**(3):629-633.
37. Szolar DH, Kammerhuber FH: **Adrenal adenomas and nonadenomas: assessment of washout at delayed contrast-enhanced CT.** *Radiology* 1998, **207**(2):369-375.
38. Korobkin M, Dunnick NR: **Characterization of adrenal masses.** *AJR Am J Roentgenol* 1995, **164**(3):643-644.
39. Outwater EK, Siegelman ES, Radecki PD, Piccoli CW, Mitchell DG: **Distinction between benign and malignant adrenal masses: value of T1-weighted chemical-shift MR imaging.** *AJR Am J Roentgenol* 1995, **165**(3):579-583.
40. Bilbey JH, McLoughlin RF, Kurkjian PS, Wilkins GE, Chan NH, Schmidt N, Singer J: **MR imaging of adrenal masses: value of chemical-shift imaging for distinguishing adenomas from other tumors.** *AJR Am J Roentgenol* 1995, **164**(3):637-642.

41. McNicholas MM, Lee MJ, Mayo-Smith WW, Hahn PF, Boland GW, Mueller PR: **An imaging algorithm for the differential diagnosis of adrenal adenomas and metastases.** *AJR Am J Roentgenol* 1995, **165**(6):1453-1459.
42. Israel GM, Korobkin M, Wang C, Hecht EN, Krinsky GA: **Comparison of unenhanced CT and chemical shift MRI in evaluating lipid-rich adrenal adenomas.** *AJR Am J Roentgenol* 2004, **183**(1):215-219.
43. 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**(3):711-716.
44. Korobkin M: **CT characterization of adrenal masses: the time has come.** *Radiology* 2000, **217**(3):629-632.
45. Dunnick NR, Korobkin M: **Imaging of adrenal incidentalomas: current status.** *AJR Am J Roentgenol* 2002, **179**(3):559-568.
46. 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**(3):760-765.
47. Boland GW, Blake MA, Hahn PF, Mayo-Smith WW: **Incidental adrenal lesions: principles, techniques, and algorithms for imaging characterization.** *Radiology* 2008, **249**(3):756-775.
48. Rubello D, Bui C, Casara D, Gross MD, Fig LM, Shapiro B: **Functional scintigraphy of the adrenal gland.** *Eur J Endocrinol* 2002, **147**(1):13-28.
49. Gross MD, Shapiro B, Bouffard JA, Glazer GM, Francis IR, Wilton GP, Khafagi F, Sonda LP: **Distinguishing benign from malignant euadrenal masses.** *Ann Intern Med* 1988, **109**(8):613-618.
50. Falke TH, Sandler MP: **Classification of silent adrenal masses: time to get practical.** *J Nucl Med* 1994, **35**(7):1152-1154.
51. Barzon L, Scaroni C, Sonino N, Fallo F, Gregianin M, Macri C, Boscaro M: **Incidentally discovered adrenal tumors: endocrine and scintigraphic correlates.** *J Clin Endocrinol Metab* 1998, **83**(1):55-62.
52. Gross MD, Shapiro B, Francis IR, Glazer GM, Bree RL, Arcomano MA, Schteingart DE, McLeod MK, Sanfield JA, Thompson NW: **Scintigraphic evaluation of clinically silent adrenal masses.** *J Nucl Med* 1994, **35**(7):1145-1152.
53. Boland GW, Goldberg MA, Lee MJ, Mayo-Smith WW, Dixon J, McNicholas MM, Mueller PR: **Indeterminate adrenal mass in patients with cancer: evaluation at PET with 2-[F-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose.** *Radiology* 1995, **194**(1):131-134.
54. Erasmus JJ, Patz EF, Jr., McAdams HP, Murray JG, Herndon J, Coleman RE, Goodman PC: **Evaluation of adrenal masses in patients with bronchogenic carcinoma using 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography.** *AJR Am J Roentgenol* 1997, **168**(5):1357-1360.
55. Maurea S, Mainolfi C, Bazzicalupo L, Panico MR, Imperato C, Alfano B, Ziviello M, Salvatore M: **Imaging of adrenal tumors using FDG PET: comparison of benign and malignant lesions.** *AJR Am J Roentgenol* 1999, **173**(1):25-29.
56. 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**(12):1795-1799.
57. Tenenbaum F, Groussin L, Foehrenbach H, Tissier F, Gouya H, Bertherat J, Dousset B, Legmann P, Richard B, Bertagna X: **18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography as a diagnostic tool for malignancy of adrenocortical tumours? Preliminary results in 13 consecutive patients.** *Eur J Endocrinol* 2004, **150**(6):789-792.
58. Groussin L, Bonardel G, Silvera S, Tissier F, Coste J, Abiven G, Libe R, Biennvenu M, Alberini JL, Salenave 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**(5):1713-1722.
59. Nunes ML, Rault A, Teyne J, Valli N, Guyot M, Gaye D, Belleannee G, Tabarin A: **18F-FDG PET for the identification of adrenocortical carcinomas among indeterminate adrenal tumors at computed tomography scanning.** *World J Surg*, **34**(7):1506-1510

60. Tessonnier L, Sebag F, Palazzo FF, Colavolpe C, De Micco C, Mancini J, Conte-Devolx B, Henry JF, Mundler O, Taieb D: **Does 18F-FDG PET/CT add diagnostic accuracy in incidentally identified non-secreting adrenal tumours?** *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008, **35**(11):2018-2025.
61. 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**(1):32-37.
62. 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**(4):468-475.
63. Blake MA, Slattery JM, Kalra MK, Halpern EF, Fischman AJ, Mueller PR, Boland GW: **Adrenal lesions: characterization with fused PET/CT image in patients with proved or suspected malignancy--initial experience.** *Radiology* 2006, **238**(3):970-977.
64. Minn H, Salonen A, Friberg J, Roivainen A, Viljanen T, Langsjo J, Salmi J, Valimaki M, Nagren K, Nuutila P: **Imaging of adrenal incidentalomas with PET using (11)C-metomidate and (18)F-FDG.** *J Nucl Med* 2004, **45**(6):972-979.
65. Hennings J, Lindhe O, Bergstrom M, Langstrom B, Sundin A, Hellman P: **[11C]metomidate positron emission tomography of adrenocortical tumors in correlation with histopathological findings.** *J Clin Endocrinol Metab* 2006, **91**(4):1410-1414.
66. Hahner S, Stuermer A, Kreissl M, Reiners C, Fassnacht M, Haenscheid H, Beuschlein F, Zink M, Lang K, Allolio B *et al*: **[123 I]iodometomidate for molecular imaging of adrenocortical cytochrome P450 family 11B enzymes.** *J Clin Endocrinol Metab* 2008, **93**(6):2358-2365.
67. Lenders JW, Pacak K, Walther MM, Linehan WM, Mannelli M, Friberg P, Keiser HR, Goldstein DS, Eisenhofer G: **Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best?** *JAMA* 2002, **287**(11):1427-1434.
68. Boyle JG, Davidson DF, Perry CG, Connell JM: **Comparison of diagnostic accuracy of urinary free metanephrines, vanillyl mandelic Acid, and catecholamines and plasma catecholamines for diagnosis of pheochromocytoma.** *J Clin Endocrinol Metab* 2007, **92**(12):4602-4608.
69. Eisenhofer G, Goldstein DS, Walther MM, Friberg P, Lenders JW, Keiser HR, Pacak K: **Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: how to distinguish true- from false-positive test results.** *J Clin Endocrinol Metab* 2003, **88**(6):2656-2666.
70. Funder JW, Carey RM, Fardella C, Gomez-Sanchez CE, Mantero F, Stowasser M, Young WF, Jr., Montori VM: **Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline.** *J Clin Endocrinol Metab* 2008, **93**(9):3266-3281.
71. Zeiger MA, Thompson GB, Duh QY, Hamrahian AH, Angelos P, Elaraj D, Fishman E, Kharlip J: **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.
72. Medeau V, Moreau F, Trinquart L, Clemessy M, Wemeau JL, Vantyghem MC, Plouin PF, Reznik Y: **Clinical and biochemical characteristics of normotensive patients with primary aldosteronism: a comparison with hypertensive cases.** *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008, **69**(1):20-28.
73. Young WF: **Primary aldosteronism: renaissance of a syndrome.** *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007, **66**(5):607-618.
74. Montori VM, Young WF, Jr.: **Use of plasma aldosterone concentration-to-plasma renin activity ratio as a screening test for primary aldosteronism. A systematic review of the literature.** *Endocrinol Metab Clin North Am* 2002, **31**(3):619-632, xi.
75. Mulatero P, Stowasser M, Loh KC, Fardella CE, Gordon RD, Mosso L, Gomez-Sanchez CE, Veglio F, Young WF, Jr.: **Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents.** *J Clin Endocrinol Metab* 2004, **89**(3):1045-1050.
76. Tiu SC, Choi CH, Shek CC, Ng YW, Chan FK, Ng CM, Kong AP: **The use of aldosterone-renin ratio as a diagnostic test for primary hyperaldosteronism and its test**

- characteristics under different conditions of blood sampling. *J Clin Endocrinol Metab* 2005, **90**(1):72-78.
77. Perschel FH, Schemer R, Seiler L, Reincke M, Deinum J, Maser-Gluth C, Mechelhoff D, Tauber R, Diederich S: **Rapid screening test for primary hyperaldosteronism: ratio of plasma aldosterone to renin concentration determined by fully automated chemiluminescence immunoassays.** *Clin Chem* 2004, **50**(9):1650-1655.
78. Ferrari P, Shaw SG, Nicod J, Saner E, Nussberger J: **Active renin versus plasma renin activity to define aldosterone-to-renin ratio for primary aldosteronism.** *J Hypertens* 2004, **22**(2):377-381.
79. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, Montori VM: **The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline.** *J Clin Endocrinol Metab* 2008, **93**(5):1526-1540.
80. 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**(5):647-672.
81. Boscaro M, Barzon L, Sonino N: **The diagnosis of Cushing's syndrome: atypical presentations and laboratory shortcomings.** *Arch Intern Med* 2000, **160**(20):3045-3053.
82. Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB, Bertagna X, Cavagnini F, Chrousos GP, Fava GA, Findling JW, Gaillard RC, Grossman AB *et al*: **Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement.** *J Clin Endocrinol Metab* 2003, **88**(12):5593-5602.
83. Findling JW, Raff H: **Screening and diagnosis of Cushing's syndrome.** *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005, **34**(2):385-402, ix-x.
84. Findling JW, Raff H: **Newer diagnostic techniques and problems in Cushing's disease.** *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999, **28**(1):191-210.
85. Wood PJ, Barth JH, Freedman DB, Perry L, Sheridan B: **Evidence for the low dose dexamethasone suppression test to screen for Cushing's syndrome-- recommendations for a protocol for biochemistry laboratories.** *Ann Clin Biochem* 1997, **34** (Pt 3):222-229.
86. Findling JW, Raff H, Aron DC: **The low-dose dexamethasone suppression test: a reevaluation in patients with Cushing's syndrome.** *J Clin Endocrinol Metab* 2004, **89**(3):1222-1226.
87. Viardot A, Huber P, Puder JJ, Zulewski H, Keller U, Muller B: **Reproducibility of nighttime salivary cortisol and its use in the diagnosis of hypercortisolism compared with urinary free cortisol and overnight dexamethasone suppression test.** *J Clin Endocrinol Metab* 2005, **90**(10):5730-5736.
88. Yaneva M, Mosnier-Pudar H, Dugue MA, Grabar S, Fulla Y, Bertagna X: **Midnight salivary cortisol for the initial diagnosis of Cushing's syndrome of various causes.** *J Clin Endocrinol Metab* 2004, **89**(7):3345-3351.
89. Invitti C, Pecori Giraldi F, de Martin M, Cavagnini F: **Diagnosis and management of Cushing's syndrome: results of an Italian multicentre study. Study Group of the Italian Society of Endocrinology on the Pathophysiology of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis.** *J Clin Endocrinol Metab* 1999, **84**(2):440-448.
90. Elamin MB, Murad MH, Mullan R, Erickson D, Harris K, Nadeem S, Ennis R, Erwin PJ, Montori VM: **Accuracy of diagnostic tests for Cushing's syndrome: a systematic review and metaanalyses.** *J Clin Endocrinol Metab* 2008, **93**(5):1553-1562.
91. Nieman LK: **Approach to the patient with an adrenal incidentaloma.** *J Clin Endocrinol Metab*, **95**(9):4106-4113.
92. Valli N, Catargi B, Ronci N, Vergnot V, Leccia F, Ferriere JM, Chene G, Grenier N, Laurent F, Tabarin A: **Biochemical screening for subclinical cortisol-secreting adenomas amongst adrenal incidentalomas.** *Eur J Endocrinol* 2001, **144**(4):401-408.
93. Barzon L, Fallo F, Sonino N, Boscaro M: **Development of overt Cushing's syndrome in patients with adrenal incidentaloma.** *Eur J Endocrinol* 2002, **146**(1):61-66.
94. Libe 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**(4):489-494.

95. Tabarin A, Bardet S, Bertherat J, Dupas B, Chabre O, Hamoir E, Laurent F, Tenenbaum F, Cazalda M, Lefebvre H *et al*: **Exploration and management of adrenal incidentalomas. French Society of Endocrinology Consensus.** *Ann Endocrinol (Paris)* 2008, **69**(6):487-500.
96. Reimondo G, Allasino B, Bovio S, Saba L, Ardito A, Angeli A, Terzolo M: **Pros and Cons of Dexamethasone Suppression Test for Screening of Subclinical Cushing's Syndrome in Patients with Adrenal Incidentalomas.** *J Endocrinol Invest.*
97. Fassnacht M, Kenn W, Allolio B: **Adrenal tumors: how to establish malignancy?** *J endocrinol Invest* 2004, **27**:387-399
98. Schteingart DE, Doherty GM, Gauger PG, Giordano TJ, Hammer GD, Korobkin M, Worden FP: **Management of patients with adrenal cancer: recommendations of an international consensus conference.** *Endocr Relat Cancer* 2005, **12**:667-680
99. Young WF Jr. **Management approaches to adrenal incidentalomas: a view from Rochester, Minnesota.** *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2000;**29**:159-185
100. 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
101. Oliver Jr TW, Bernardino ME, Miller JI, Mansour K, Greene D, Davis WA. **Isolated adrenal masses in non small-cell bronchogenic carcinoma.** *Radiology* 1984; **153**: 217-8
102. Lee JE, Evans DB, Hickey RC, et al. **Unknown primary cancer presenting as an adrenal mass: frequency and implications for diagnostic evaluation of adrenal incidentalomas.** *Surgery* 1998;**124**:1115-22
103. Kasperlik-Zeluska AA, Roslonowska E, Slowinska-Srzednicka J, et al. **Incidentally discovered adrenal mass (incidentaloma): investigation and management of 208 patients.** *Clin Endocrinol (Oxf).* 1997;**46**:29-37
104. Chang A, Glazer HS, Lee JK, Ling D, Heiken JP. **Adrenal gland: MR imaging.** *Radiology* 1987; **163**: 123-8
105. Semelka RC, Shoenut JP, Lawrence PH, et al. **Evaluation of adrenal masses with gadolinium enhancement and fat-suppressed MR imaging.** *J Magn Reson Imaging* 1993; **3**: 337-43
106. Inan N, Arslan A, Akansel G, Anik Y, Balci NC, Demirci A. **Dynamic contrast enhanced MRI in the differential diagnosis of adrenal adenomas and malignant adrenal masses.** *Eur J Radiol* 2007
107. Tsushima Y, Ishizaka H, Matsumoto M. **Adrenal masses: differentiation with chemical shift, fast low-angle shot MR imaging.** *Radiology* 1993; **186**: 705-9
108. Savci G, Yazici Z, Sahin N, Akgoz S, Tuncel E. **Value of chemical shift subtraction MRI in characterization of adrenal masses.** *AJR* 2006; **186**: 130-5
109. Harisinghani MG, Maher MM, Hahn PF, et al. **Predictive value of benign percutaneous adrenal biopsies in oncology patients.** *Clin Radiol* 2002; **57**: 898-901
110. Quayle FJ, Spitler JA, Pierce RA, Lairmore TC, Moley JF, Brunt LM. **Needle biopsy of incidentally discovered adrenal masses is rarely informative and potentially hazardous.** *Surgery.* 2007 Oct;**142**(4):497-502
111. Eshed I, Elias S, Sidi AA. **Diagnostic value of CT-guided biopsy of indeterminate renal masses.** *Clin Radiol.* 2004
112. Casola G, Nicolet V, vanSonnenberg E, et al. **Unsuspected pheochromocytoma: risk of blood-pressure alterations during percutaneous adrenal biopsy.** *Radiology.* 1986;**159**:733-735
113. McCorkell SJ, Niles NL. **Fine-needle aspiration of catecholamine-producing adrenal masses: a possibly fatal mistake.** *AJR Am J Roentgenol.* 1985;**145**:113-114

1. **Standard:** A guideline statement is a standard if: (1) the health outcomes of the alternative interventions are sufficiently well known to permit meaningful decisions and (2) there is virtual unanimity about which intervention is preferred.
2. **Recommendation:** A guideline statement is a recommendation if: (1) the health outcomes of the alternative intervention are sufficiently well known to permit meaningful decisions, and (2) an appreciable but not unanimous majority agrees on which intervention is preferred.
3. **Option:** A guideline statement is an option if: (1) the health outcomes of the interventions are not sufficiently well known to permit meaningful decisions, or (2) preferences are unknown or equivocal. Options can exist because of insufficient evidence or because patient preferences are divided and may/should influence choices made.