

Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по дифференциальной диагностике инциденталом надпочечников

**Бельцевич Д.Г. *, Мельниченко Г.А., Кузнецов Н.С., Трошина Е.А.,
Платонова Н.М., Ванушко В.Э., Юкина М.Ю., Молашенко Н.В.**

ФГБУ "Эндокринологический научный центр" Минздрава России, Москва, Россия

Обсуждается диагностический алгоритм при случайно выявленных образованиях надпочечников, направленный на определение гормональной активности и злокачественного потенциала, показания и ранжированность наблюдения для группы пациентов с гормонально неактивными доброкачественными опухолями.

Рекомендовано определение гормональной активности образования, которая может проявляться гиперкатехоламинемией, эндогенным гиперкортицизмом, первичным гиперальдостеронизмом.

Всем пациентам рекомендовано определение кортизола в утренние часы на фоне подавляющего теста с 1 мг дексаметазона. При отсутствии физиологического подавления уровня кортизола в качестве подтверждающего теста предлагается использовать определение адренокортикотропного гормона в утренние часы.

В качестве метода первичной диагностики феохромоцитомы/параганглиомы (ФХЦ/ПГ) рекомендовано определение свободных метанефринов плазмы или фракционированных метанефринов суточной мочи. При положительном результате тестирования необходимо углубленное обследование для исключения или подтверждения ФХЦ/ПГ.

При наличии у больного с опухолью надпочечника артериальной гипертензии рекомендовано определение соотношения между уровнем альдостерона и активностью ренина плазмы (прямой концентрации ренина) для исключения первичного гиперальдостеронизма.

Для диагностики злокачественного потенциала опухоли рекомендована оценка количественных денситометрических показателей компьютерной томографии.

Лечебная тактика в отношении инциденталом надпочечников не рассматривается в настоящих рекомендациях, так как является сферой компетенции соответствующих рекомендаций по конкретным нозологиям.

Ключевые слова: опухоль надпочечника, инциденталом, феохромоцитома, параганглиома, альдостерома, субклинический гиперкортицизм, синдром Кушинга, адренокортикальный рак, рак надпочечника.

Russian Association of Endocrinologists clinical practice guideline for adrenal incidentalomas differential diagnosis

**Dmitriy G. Beltsevich *, Galina A. Melnichenko, Nikolay S. Kuznetsov,
Ekaterina A. Troshina, Nadezhda M. Platonova, Vladimir E. Vanushko,
Marina Y. Yukina, Natalia V. Molashenko**

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

This article discusses the management guidelines for serendipitously diagnosed adrenal masses cases, assessment of their hormonal activity and malignancy potential, pro- and contra indications for surgical treatment and follow-up algorithm for hormonally inactive tumors.

Hypercathecholaminemia, endogenous hypercortisolism, primary hyperaldosteronism should be considered as variants of specific hormonal activity of tumor. The midnight suppression test with dexametasone 1 mg is recommended in all cases. Evaluation of basal ACTH in case of negative result of the test with dexametasone 1 mg (absence of morning cortisol level suppression) should be considered as confirmation test. For primary diagnosis of pheochromocytoma/paraganglioma (PPGL) a free plasma or fractionated urine methanephrines concentrations evaluation should be recommended. If test is positive, comprehensive examination to exclude or confirm PPGL is necessity. The aldosterone/rennin ratio exposure should be con-

sidered for patients with arterial hypertension to exclude primary hyperaldosteronism. To evaluate malignant pattern of a tumor in all unclear cases should be provide assessment of computed tomography quantitative indices. Adrenal incidentalomas treatment guidelines isn't considered in the field of this recommendations and reported in relevant guidelines.

Key words: *adrenal mass, adrenal incidentaloma, adrenal cancer, pheochromocytoma, paraganglioma, hyperaldosteronism, hypercortisolism, Cushing syndrome.*

Список сокращений:

- АГ – артериальная гипертензия
- АКР – адренокортикальный рак
- АКТГ – адренокортикотропный гормон
- КТ – компьютерная томография
- МРТ – магнитно-резонансная томография
- ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография
- ССК – субклинический синдром Кушинга
- УЗИ – ультразвуковое исследование
- ФДГ – фтордезоксиглюкоза
- ФХЦ – феохромоцитома
- ФХЦ/ПГ – феохромоцитома/параганглиома
- НУ – единица Хаунсфилда

Краткое изложение рекомендаций

1. ИССЛЕДОВАНИЕ ГОРМОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ

Инциденталома

1.1. Инциденталома (случайно выявленное образование) надпочечника – собирательный феномен, требующий нозологической конкретизации. При выявлении опухоли надпочечника размером более 1 см в первую очередь рекомендовано исключение/подтверждение гормональной активности образования, которая может проявляться гиперкатехоламинемией, эндогенным гиперкортицизмом, первичным гиперальдостеронизмом.

1.2. Исследование гормональной активности опухоли надпочечника строго регламентировано, и его результаты должны учитываться для планирования предоперационной подготовки, объема операции, последующего наблюдения за больным.

Эндогенный гиперкортицизм

1.3. Недооценка наличия гиперкортицизма (манифестного или субклинического) связана с высоким риском развития острой

надпочечниковой недостаточности в послеоперационном периоде. Всем пациентам с выявленной опухолью надпочечника рекомендовано определение кортизола в ранние утренние часы на фоне подавляющего теста с 1 мг дексаметазона.

1.4. При отсутствии физиологического подавления уровня кортизола в качестве подтверждающего теста предлагается использовать определение аденокортикотропного гормона (АКТГ) в утренние часы.

Феохромоцитома/параганглиома

1.5. Недооценка наличия катехоламин-секретирующей опухоли связана с высоким риском периоперационного развития высокоамплитудных гипертензивных кризов, отека легких, фатальных аритмий, синдрома “неуправляемой гемодинамики” и внезапной сердечной смерти.

1.6. В качестве метода первичной диагностики феохромоцитомы/параганглиомы (ФХЦ/ПГ) рекомендовано определение свободных метанефринов плазмы или фракционированных метанефринов суточной мочи. Наибольшей диагностической точностью в определении метилированных производных катехоламинов (метанефрина, норметанефрина и метокситирамина) в биологических жидкостях обладает метод жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией или электрохимический анализ. Забор крови для определения уровня метанефринов рекомендовано проводить в положении лежа после 30-минутного горизонтального положения с использованием соответствующих референсных интервалов. Всем пациентам с положительным результатом тестирования необходимо углубленное обследование для исключения или подтверждения ФХЦ/ПГ.

Первичный гиперальдостеронизм

1.7. При наличии у больного с опухолью надпочечника артериальной гипертензии

(АГ) рекомендовано определение соотношения между уровнем альдостерона и активностью ренина плазмы (прямой концентрации ренина) для исключения первичного гиперальдостеронизма.

1.8. При отсутствии у пациента АГ диагностика первичного гиперальдостеронизма не рекомендована.

1.9. Определение альдостерон-ренинового соотношения необходимо проводить в ранние утренние часы на фоне либерализованной солевой диеты при условии отсутствия мочегонных средств в течение 4 нед до исследования.

2. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОГО ПОТЕНЦИАЛА ОПУХОЛИ

2.1. Для диагностики злокачественного потенциала опухоли рекомендована оценка количественных денситометрических показателей при трехфазной компьютерной томографии (КТ):

- плотность тканевого компонента до контрастирования (нативная);
- плотность в тканевую фазу контрастирования (артериальная и венозная фазы);
- плотность в отсроченную (через 10 мин после введения контраста) фазу контрастирования (фаза вымывания).

2.2. При получении высокоплотных КТ-значений в нативную фазу, задержки контраста в отсроченной фазе злокачественный потенциал опухоли должен оцениваться как высокий. Исключение составляют опухоли с лабораторно подтвержденным диагнозом ФХЦ/ПГ или образования с длительным отсутствием динамики роста (в течение 3–5 лет). В качестве метода выбора при подозрении на метастатическое поражение надпочечника предлагается выполнение позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с фтордезоксиглюкозой (ФДГ), меченной изотопом углерода с молекулярной массой 18. Высокая метаболическая активность (SUV более 3) является критерием, позволяющим с высокой степенью вероятности предполагать злокачественную природу опухоли.

2.3. Пункционная биопсия опухоли надпочечника может выполняться при подозрении на его метастатическое поражение

(в анамнезе злокачественная опухоль). В дифференциальном диагнозе органоспецифичных опухолей надпочечника пункционная биопсия не имеет доказанных преимуществ, ассоциируется с низкой чувствительностью, специфичностью и высокой вероятностью осложнений.

3. ДИНАМИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

3.1. При низкоплотных гормонально неактивных опухолях по данным первичной КТ динамическое наблюдение не рекомендовано.

3.2. При гормонально неактивных опухолях по данным первичного обследования мониторинг гормональной активности не показан. Исключение составляют новые клинические проявления (появление или клиническое прогрессирование АГ, сахарного диабета, ожирения, остеопороза), о чем необходимо предупредить пациента.

3.3. При неопределенном злокачественном потенциале опухоли необходим контроль размеров опухоли через 3–6 мес. При увеличении максимального размера опухоли за короткий период наблюдения на 5 мм или росте объема опухоли на 20% необходимо рассмотреть вопрос об оперативном лечении.

3.4. При наличии субклинического гиперкортицизма (субклинический синдром Кушинга (ССК)) показан ежегодный контроль кортизола и мониторинг коморбидных состояний (АГ, сахарного диабета, ожирения, остеопороза).

Введение

Термин **“инциденталомы”** надпочечника является собирательным, включающим разнообразную по морфологии группу опухолей более 1 см в диаметре, случайно выявленных при радиологическом обследовании [7]. Выявленное образование может:

- оказаться как гормонально неактивным, так и активно производящим различные гормоны;
- исходить из различных зон надпочечника или иметь неспецифичную органную принадлежность;
- быть злокачественным или доброкачественным.

“Эпидемия” инциденталом надпочечника напрямую связана с широким распространением и использованием ультразвукового исследования (УЗИ), КТ и магнитно-резонансной томографии (МРТ).

Эпидемиология

По данным сводной аутопсийной статистики, распространенность случайно выявленных опухолей надпочечника составляет в среднем 6% [1, 3]. По данным КТ “случайные” образования надпочечника выявляются приблизительно у 4% обследованных пациентов [2, 12]. В возрасте до 30 лет инциденталом встречается приблизительно у 0,2% обследованных, но в группе пациентов старше 70 лет частота возрастает до 7% [13].

Представления о частоте выявления адренокортикального рака (АКР) при инциденталоме как потенциально наиболее опасного заболевания пересмотрены в связи с расширением клинической базы исследований и требованиями к характеру и дизайну эпидемиологических исследований. Так, по данным W.F. Young и соавт. (2007) [14], частота АКР оценивалась чуть более 4%.

Эпидемиологическая встречаемость различного типа опухолей при случайном их выявлении (сводные данные литературы)

Тип опухоли	Встречаемость
Гормонально неактивные аденомы	60–65%
Гормонально активные аденомы (ССК)	8–10%
Альдостерома	1%
АКР	1,9–4,5%
ФХЦ/ПГ	5–6%
Метастатическое поражение	2–4%
Двусторонние опухоли	15–17%
Непаразитарные кисты	5–7%
Миелолипома	2–5%
Ганглионейрома, нейробластома, шваннома	0,5–1,5%
Липома, лейомиома/саркома, паразитарная киста (эхинококк), гемангиома, гамартома, гематома, тератома, гранулема различной этиологии, псевдонадпочечниковые образования (исходящие из других органов)	Раритет

Позднее межклинический анализ [15] большого числа пациентов продемонстрировал распространенность АКР среди инциденталом не более 1,9%.

Диагностическая стратегия при инциденталоме надпочечника(-ов) определяется двумя основными задачами:

- доказать или исключить возможную гормональную активность опухоли;
- определить злокачественный потенциал опухоли.

1. ИССЛЕДОВАНИЕ ГОРМОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ

1.1. Инциденталоме (случайно выявленное образование) надпочечника – собирательный феномен, требующий нозологической конкретизации. При выявлении опухоли надпочечника размером более 1 см в первую очередь рекомендовано исключение/подтверждение гормональной активности образования, которая может проявляться гиперкатехоламинемией, эндогенным гиперкортицизмом, первичным гиперальдостеронизмом.

Лабораторная диагностика гормональной активности опухоли надпочечников состоит из двух этапов: в качестве первичного исследования выбирается тест, обладающий наибольшей чувствительностью в отношении определенного спектра синтезируемых гормонов. Если первичный высокочувствительный тест отрицает гормональную опухолевую активность, необходимости во втором этапе гормональных исследований нет. Если же первичный тест выявил гормональную активность или получены сомнительные результаты, необходимо подтверждение автономной опухолевой активности при помощи высокоспецифичного теста, который позволяет уменьшить число ложноположительных результатов.

1.2. Исследование гормональной активности опухоли надпочечника строго регламентировано, и его результаты должны учитываться для планирования предоперационной подготовки, объема операции, последующего наблюдения за больным.

Отсутствие любых клинических проявлений и манифестных признаков гормональной

активности является, к сожалению, недостаточно известной, но довольно распространенной “ловушкой”.

В связи с увеличивающейся распространенностью и доступностью методов топической диагностики начиная с двух последних десятилетий прошлого века отмечается увеличение числа инциденталом надпочечника. Это в свою очередь привело к увеличению удельного веса клинически “немых” ФХЦ с 10 до 40–45% [11]. При случайно выявленных опухолях частота встречаемости ФХЦ оценивается в 5–6%, при этом клинически “немые” формы составляют подавляющее большинство. Достаточно часто выявляется феномен ССК – 8–10% наблюдений среди инциденталом [7, 17].

Иногда встречается обратная ситуация: яркая клиническая картина гиперпродукции определенного гормона нацеливает врача на “очевидный” диагноз, казалось бы не требующий тщательной гормональной диагностики. Зачастую морфологически опухоль имеет иную природу, отличную от “очевидного” диагноза. Так, в литературе неоднократно описаны ФХЦ, проявляющиеся не только гиперкатехоламинемией, но и эктопированной продукцией кортикотропина, проявляющегося “большими” признаками гиперкортицизма [18, 19].

Описаны протекающие с классическими гипертензивными кризами “ФХЦ”, которые оказываются гормонально неактивными аденомами коры надпочечника или, что гораздо хуже, АКТГ [8, 21].

Эндогенный гиперкортицизм

1.3. Недооценка наличия гиперкортицизма (манифестного или субклинического) связана с высоким риском развития острой надпочечниковой недостаточности в послеоперационном периоде. Всем пациентам с выявленной опухолью надпочечника рекомендовано определение кортизола в ранние утренние часы на фоне подавляющего теста с 1 мг дексаметазона.

1.4. При отсутствии физиологического подавления уровня кортизола в качестве подтверждающего теста предлагается

использовать определение адренокортикотропного гормона в утренние часы.

Существующие международные клинические рекомендации в отношении диагностики гиперкортицизма имеют достаточную доказательную базу [6, 7].

Пациенты с инциденталом надпочечника редко имеют развернутую клиническую картину гиперкортицизма, что позволяет говорить о раритетности манифестных форм гиперкортицизма среди случайно выявленных опухолей надпочечника. Однако биохимические признаки ССК отмечаются примерно у 10% больных.

Наиболее удобным и чувствительным тестом при ССК признан ночной подавляющий тест с 1 мг дексаметазона. У здоровых лиц назначение супрафизиологической дозы глюкокортикоидов проявляется подавлением АКТГ и синтеза кортизола. При назначении низких доз синтетического глюкокортикоида дексаметазона при синдроме эндогенного гиперкортицизма любого генеза этого подавления не происходит. Ночной тест достаточно прост и выполняем в амбулаторных условиях: 1 мг дексаметазона принимается между 23 и 24 ч, кортизол измеряется в крови, взятой следующим утром между 8 и 9 ч. Более высокие дозы (1,5 или 2 мг) не улучшают точность теста [17].

В качестве диагностического критерия с высокой отрицательной прогнозирующей ценностью в отношении ССК предложено считать подавление утреннего кортизола менее 50 нмоль/л (чувствительность более 95%).

При инциденталомах надпочечников определение суточного кортизола мочи обладает меньшей чувствительностью в сравнении с дексаметазоновым тестом и ночным сывороточным кортизолом. Однако специфичность подавляющего теста при уровне cut-off менее 50 нмоль/л не превышает 80%. Для уменьшения числа ложноположительных результатов в качестве верифицирующего теста рекомендовано определение в утренние часы уровня АКТГ. Подавленный уровень АКТГ подтверждает диагноз синдрома Иценко–Кушинга у пациентов с опухолями надпочечников. Измерение АКТГ не

является методом первичной диагностики, однако может служить подтверждающим признаком субклинических проявлений гиперкортицизма в этой группе больных.

Показания к операции, опирающиеся исключительно на диагноз ССК при доброкачественных опухолях надпочечника, дискутируются. “За” операцию – молодой возраст больного, возможное отрицательное влияние ССК на предсуществующие у больного АГ, остеопороз, нарушение углеводного обмена, ожирение. “Против” – пожилой возраст, отсутствие заболеваний, в генезе которых может участвовать гиперкортицизм, развитие послеоперационной надпочечниковой недостаточности [18].

Возникновение послеоперационной острой надпочечниковой недостаточности является основной причиной, по которой диагностика ССК является строго обязательной. Клинические проявления являются неспецифическими для послеоперационного периода и часто мимикрируют под другие осложнения (кровотечение, интоксикация, острый инфаркт миокарда и т.д.): отсутствие аппетита, слабость, тошнота, умеренная гипотония, вздутие живота, вечерние гектические подъемы температуры. Несвоевременно распознанные и некупированные, эти клинические проявления могут привести к фатальному исходу.

Опухоль коры надпочечника, автономно продуцирующая кортизол, является причиной атрофии коры контрлатерального надпочечника. Если при манифестном синдроме Иценко–Кушинга можно оценить продолжительность гиперкортицизма по давности клинических проявлений, то при субклинических формах длительность гиперкортицизма неизвестна. При длительном течении гиперкортицизма возможна необратимая атрофия коры, требующая длительной, если не пожизненной, заместительной терапии.

Феохромоцитома/ параганглиома

1.5. Недооценка наличия катехоламин-секретирующей опухоли связана с высоким риском периоперационного развития высокоамплитудных гипертензивных кризов, отека легких, фатальных

аритмий, синдрома “неуправляемой гемодинамики” и внезапной сердечной смерти.

Даже если клиническое течение ФХЦ было “бессимптомным”, высокий уровень циркулирующих катехоламинов во время операции приводит к гипертензивным кризам, аритмиям, синдрому “неуправляемой гемодинамики” [4]. Под последним подразумевается резкое учащение гипертензивных высокоамплитудных кризов с усугубляющейся некурабельной гипотонией в межприступном периоде.

К серьезным лечебным ошибкам приводит недооценка гиповолемического синдрома у больных с ФХЦ. При снижении объема циркулирующей жидкости и выраженной вазоконстрикции определяемое на периферии артериальное давление будет значительно ниже, чем при нормоволемии. Отсутствие высокого артериального давления на периферии сопровождается гипертонией в центральных сосудах.

В то же время длительное бессимптомное течение может быть объяснено внутриопухолевым метилированием активных фракций катехоламинов опухолевым ферментом катехоламин-О-метил-трансферазой. Однако интраоперационно при механическом давлении на опухоль (при пневмоперитонеуме, манипуляциях) или при фармакологической провокации интраоперационный выброс активных фракций может обуславливать дебютную симптоматику ФХЦ. В связи с этим всем пациентам с биохимически подтвержденной ФХЦ и параганглиомой необходимо проводить предоперационную подготовку, целью которой является нивелирование воздействия циркулирующих катехоламинов на адренорецепторы.

1.6. В качестве метода первичной диагностики ФХЦ/ПГ рекомендовано определение свободных метанефринов плазмы или фракционированных метанефринов суточной мочи. Наибольшей диагностической точностью в определении метилированных производных катехоламинов (метанефрина, норметанефрина и метокситирамина) в биологических жидкостях обладает метод жидкостной

хроматографии с масс-спектрометрией или электрохимический анализ. Забор крови для определения уровня метанефринов рекомендовано проводить в положении лежа после 30-минутного горизонтального положения с использованием соответствующих референсных интервалов. Всем пациентам с положительным результатом тестирования необходимо углубленное обследование для исключения или подтверждения ФХЦ/ПГ.

Новые технические достижения и углубленное изучение метаболизма катехоламинов позволили доказать значительное преимущество исследования свободных метанефринов плазмы или фракционированных метанефринов мочи по сравнению с другими тестами. Метанефрины вырабатываются хромофинными клетками надпочечников или опухоли метилированием катехоламинов ферментом катехоламин-О-метилтрансферазой, который также является непосредственным продуктом синтеза катехоламинов.

Измерение неметилованных форм катехоламинов мочи и определение ванилилминдальной кислоты скомпрометировано множеством ложноотрицательных результатов, тогда как анализ метилированных форм катехоламинов в моче и плазме имел более точные результаты. В настоящее время нет никаких доказательств какого-либо преимущества исследования разовой мочи в отличие от стандартного исследования суточной мочи. Для подтверждения полноты суточного сбора необходимо определение креатинина мочи.

Исследования в отношении фракционированных метанефринов продемонстрировали высокие показатели чувствительности и отрицательной прогностической ценности при ФХЦ/ПГ, близкие к абсолютным значениям (96–99%). Значимой проблемой интерпретации положительного результата теста на фракционированные метанефрины являются невысокие показатели (так называемая серая зона), в которые попадают и четверть пациентов с ФХЦ/ПГ, и, в гораздо большей степени, пациенты без опухоли или с опухолью надпочечника иного происхождения.

В большинстве случаев причиной ложноположительного результата является нарушение техники проведения исследования, что требует повторного определения.

При превышении верхних границ референсных значений метанефринов более чем в 3 раза проведения подтверждающего теста не требуется. При “серой зоне” уровня метанефринов требуется проведение верифицирующих тестов, среди которых сцинтиграфия с МИБГ, подавляющий тест с клонидином.

В последние годы появился ряд исследований, в которых в качестве верифицирующего теста по отношению к “серой зоне” метанефринов предлагается оценка нативной плотности тканевого компонента опухоли надпочечника при КТ. При показателях менее 10 HU вероятность ФХЦ крайне мала, отрицательная прогностическая ценность низкой нативной плотности опухоли приближена к абсолютным значениям. На основании исследований ставится под сомнение необходимость исследования метанефринов у нормотензивных пациентов с низкой плотностью инциденталомы надпочечников. Полученные данные требуют дальнейших исследований [1, 11, 15].

Первичный гиперальдостеронизм

1.7. При наличии у больного с опухолью надпочечника АГ рекомендовано определение соотношения между уровнем альдостерона и активностью ренина плазмы (прямой концентрации ренина) для исключения первичного гиперальдостеронизма.

1.8. При отсутствии у пациента АГ диагностика первичного гиперальдостеронизма не рекомендована.

1.9. Определение альдостерон-ренинового соотношения необходимо проводить в ранние утренние часы на фоне либерализованной солевой диеты при условии отсутствия мочегонных средств в течение 4 нед до исследования.

Альдостерон-продуцирующая аденома (альдостерома) составляет около 1% инциденталом. Обследование, исключающее автономную продукцию альдостерона опухолью

лью, необходимо применять лишь при наличии АГ. При отсутствии АГ многоступенчатое сложное гормональное обследование нецелесообразно, так как вероятность диагноза альдостеромы практически сведена к нулю. Определение соотношения концентрации альдостерона и активности или прямой концентрации ренина (АРС) является наиболее чувствительным методом [5, 20]. Определение АРС производится в утренние часы, после пребывания пациента в вертикальном положении не более 2 ч, перед забором крови пациент должен сидеть в течение 5–10 мин. Перед выполнением теста пациент не должен придерживаться бессолевой диеты. Исключение всех влияющих на результат АРС антигипертензивных средств возможно у пациентов с умеренной гипертонией, однако может повлечь серьезные проблемы при тяжелом течении АГ. В этих наблюдениях рекомендовано применение антигипертензивных средств, минимально влияющих на АРС. При получении положительного результата АРС необходимо выполнение одного из подтверждающих тестов, по соотношению между специфичностью и удобством выполнения оптимальным является тест с водно-солевой нагрузкой (инфузия 0,9% раствора NaCl в течение 4 ч с определением адекватности супрессии постинфузионного уровня альдостерона).

Субклинические проявления других видов гормональной активности инциденталом, кроме вышеперечисленных вариантов, крайне редки. При повышенной продукции половых гормонов клинические проявления достаточно яркие, обследование надпочечников проводится, как правило, целенаправленно. Исключение может составлять неклассическая форма врожденной дисфункции коры надпочечников, которая может сопровождаться как односторонней, так и двусторонней надпочечниковой гиперплазией. Нет необходимости проводить пробу с АКГ-стимуляцией и исследовать уровень предшественников кортизола (17-гидроксипрогестерон) всем пациентам с инциденталами. Исследование показано при двусторонних опухолях надпочечников и при наличии клинических проявлений гиперандрогении.

2. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОГО ПОТЕНЦИАЛА ОПУХОЛИ

2.1. Для диагностики злокачественного потенциала опухоли рекомендована оценка количественных денситометрических показателей при трехфазной КТ:

- плотность тканевого компонента до контрастирования (нативная);
- плотность в тканевую фазу контрастирования (артериальная и венозная фазы);
- плотность в отсроченную (через 10 мин после введения контраста) фазу контрастирования (фаза вымывания).

Основным критерием при формировании показаний к операции долгое время являлся размер новообразования, что приводило, с одной стороны, к большому числу необоснованных вмешательств при опухолях более 3–4 см, с другой стороны, к недооценке злокачественного потенциала образований малого размера при метастатических поражениях и АКР. При изучении итальянского регистра [21] лишь 25% опухолей надпочечников более 4 см оказались злокачественными. Одновременно авторы привели данные, что среди больных АКР опухоли менее 6 см составляли около 10% наблюдений; с другой стороны, среди всех опухолей надпочечника более 6 см в диаметре АКР составил только 20% (!). В более поздних исследованиях при введении денситометрических критериев злокачественности опухоли удалось оптимизировать показания к оперативному лечению не только на основании размеров опухоли. В настоящий момент основное внимание в диагностике АКР сконцентрировано на количественных показателях трехфазной КТ [1, 2, 11, 15].

КТ-семиотика инциденталом надпочечника оценивается в результате определения плотности жировых и нежировых структур в неконтрастную фазу (жировые структуры имеют пониженную плотность). Богатые липидами ткани характерны для доброкачественных аденом коры надпочечника. Однако около 25% доброкачественных аденом могут не иметь низкой “неконтрастной” плотности. При исследовании КТ-плотности на разных фазах выведения контраста получены дан-

ные, что аденомы коры надпочечника быстро снижают показатели плотности (через 10 мин после введения контраста, так называемый показатель wash-out, более чем на 50%), в то время как другие образования надпочечников имеют тенденцию к задержке контрастного вещества. Измерение этого показателя имеет близкую к абсолютным значениям диагностическую ценность при дифференциальном диагнозе аденом, с одной стороны, от ФХЦ, АКТ и метастатической карциномы – с другой.

Низкая (менее 10–15 HU) нативная плотность тканевого компонента при КТ или быстрое снижение интенсивности сигнала после внутривенного контрастирования абсолютно нехарактерны для АКТ, метастазов и ФХЦ. Дифференциальный диагноз с ФХЦ осуществляется на основании биохимического исследования (норм) метанефрина.

МРТ и УЗИ обладают высокой чувствительностью в выявлении опухолей надпочечников, однако специфичность методов значительно ниже в связи с отсутствием четких количественных денситометрических показателей. Дополнительным существенным преимуществом КТ является возможность оценки критерия плотности опухоли в фазу вымывания (wash-out).

2.2. При получении высокоплотных КТ-значений в нативную фазу, задержки контраста в отсроченной фазе злокачественный потенциал опухоли должен оцениваться как высокий. Исключение составляют опухоли с лабораторно подтвержденным диагнозом ФХЦ/ПГ или образования с длительным отсутствием динамики роста (в течение 3–5 лет). В качестве метода выбора при подозрении на метастатическое поражение надпочечника предлагается выполнение ПЭТ с ^{18}F ДГ. Высокая метаболическая активность (SUV более 3) является критерием, позволяющим с высокой степенью вероятности предполагать злокачественную природу опухоли.

Метастатическое поражение должно быть исключено/подтверждено в первую очередь у больных с анамнезом онкологического заболевания. Также вероятность метастатического поражения рассматривается

при двустороннем поражении надпочечников, особенно при отсутствии явлений гормональной активности, при наличии КТ-признаков, характерных для метастазов. Пациенты с подобными поражениями должны проходить онкологическое обследование для исключения распространенного опухолевого процесса (в первую очередь рака легкого, желудка, колоректального рака).

В случае подозрения на АКТ или метастазы при КТ-плотных образованиях малого размера (например, до 4 см) рекомендовано проведение ПЭТ с ^{18}F ДГ, так как метод позволяет определить не только насыщенность опухолевых липидов, но и метаболическую активность образования. Если определяемый при ПЭТ с ^{18}F ДГ накопительный критерий SUV (standardised uptake value) более 3, то вероятность злокачественного поражения приближается к абсолютным значениям [22, 23].

2.3. Пункционная биопсия опухоли надпочечника может выполняться при подозрении на его метастатическое поражение (в анамнезе злокачественная опухоль). В дифференциальном диагнозе органоспецифичных опухолей надпочечника пункционная биопсия не имеет доказанных преимуществ, ассоциируется с низкой чувствительностью, специфичностью и высокой вероятностью осложнений.

Известный онкологический принцип необходимости морфологической предоперационной верификации опухоли в варианте с надпочечниковыми опухолями был поставлен под сомнение рядом исследований [24–26].

Тотальное выполнение пункционной биопсии опухолей надпочечников не продемонстрировало улучшения результатов дифференциальной диагностики инциденталом, напротив, привело к росту осложнений, ложноположительным и ложноотрицательным заключениям. В настоящий момент пункция целесообразна лишь при подозрении на метастатическое поражение надпочечников, где чувствительность цитологического исследования составляет 80–86%. Также пункционная биопсия показана при подозрении на неходжкинскую лимфому с изолирован-

ным поражением надпочечников. Заболевание встречается крайне редко, характеризуется двусторонним инфильтративным поражением надпочечников, быстрым темпом роста опухоли, а также косвенными признаками, позволяющими подозревать лимфому, такими как выраженные явления общей интоксикации, повышение лактат-дегидрогеназы в сыворотке крови и т.д. При других вариантах надпочечниковых опухолей диагностическая ценность предоперационной пункционной биопсии неудовлетворительна (чувствительность не превышает 65%).

Попытки верификации диагноза ФХЦ с помощью цитологического исследования датируются периодом, когда отсутствовала возможность качественной диагностики опухолевой гиперкатехоламинемии.

В настоящий момент пункционная биопсия для диагностики ФХЦ не рекомендована [4].

При метастатическом поражении чувствительность пункционной биопсии уступает ПЭТ с ^{18}F ДГ, однако с экономической точки зрения цитологический метод более доступен.

3. ДИНАМИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

3.1. При низкоплотных гормонально неактивных опухолях по данным первичной КТ динамическое наблюдение не рекомендовано.

3.2. При гормонально неактивных опухолях по данным первичного обследования мониторинг гормональной активности не показан. Исключение составляют новые клинические проявления (появление или клиническое прогрессирование АГ, сахарного диабета, ожирения, остеопороза), о чем необходимо предупредить пациента.

3.3. При неопределенном злокачественном потенциале опухоли необходим контроль размеров опухоли через 3–6 мес. При увеличении максимального размера опухоли за короткий период наблюдения на 5 мм или росте объема опухоли на 20% необходимо рассмотреть вопрос об оперативном лечении.

3.4. При наличии ССК показан ежегодный контроль кортизола и мониторинг коморбидных состояний (АГ, сахарного диабета, ожирения, остеопороза).

Параметры динамического наблюдения пациентов с инциденталомами являются предметом постоянных дискуссий. В межклиническом анализе T.J. Sawood и соавт. (2009) показано, что при выделении группы в 1000 больных по критериям отсутствия гормональной активности и низкого злокачественного потенциала за 2 года наблюдения не было пропущено ни одного случая АКР! Мониторинг размеров изначально низкоплотных небольших опухолей (до 4 см) на больших выборках не привел к выявлению злокачественных опухолей. Информирование пациента о клинических проявлениях гормональной активности позволяет обозначить необходимость повторного обращения для гормонального обследования.

Рекомендации о повторном обследовании в пограничных клинических ситуациях (при первичном выявлении КТ-плотности нативного тканевого компонента около 10–15 HU) варьируют от 3 до 24 мес после первичного выявления [2]. При подозрительных данных КТ и небольшом размере опухоли (до 3 см) оптимальным считают интервал первичного наблюдения 3 мес. По данным W.F. Young Jr. (2007) [14], при последовательном наблюдении за больными с различными вариантами надпочечниковых опухолей рост корковой аденомы и ФХЦ составляет 0,5–1,0 см в год, в то время как для АКР характерен быстрый темп роста (> 2 см ежегодно). Вполне понятно, что при неопределенном злокачественном потенциале в молодом возрасте, при больших размерах опухолей (более 4 см) возможно принятие решения об адреналэктомии без проведения динамического наблюдения.

Информация о конфликте интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящих рекомендаций, о которых необходимо сообщить.

Список литературы

1. 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:vii131-138. doi: 10.1093/annonc/mds231.
2. Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, et al. Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol*. 2016;175(2):G1-G34. doi: 10.1530/eje-16-0467.
3. Neuroendocrine tumor. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. 2014.
4. Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(6):1915-1942. doi: 10.1210/jc.2014-1498.
5. Funder JW, Carey RM, Fardella C, et al. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(9):3266-3281. doi: 10.1210/jc.2008-0104.
6. 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(5):1526-1540. doi: 10.1210/jc.2008-0125.
7. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, et al. Treatment of Cushing's syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(8):2807-2831. doi: 10.1210/jc.2015-1818.
8. Мельниченко Г.А., Стилиди И.С., Горбунова В.А., и др. Проект российских клинических рекомендаций по диагностике и лечению аденокортикального рака // Эндокринная хирургия. – 2014. – Т. 8. – №1. – С. 4–26. [Melnichenko GA, Stilidi IS, Gorbunova VA, et al. Draft of Russian Guidelines of Diagnosis and Treatment of Adrenal Cortical Cancer. *Endocrine Surgery*. 2014;8(1):4-26. (in Russ.)] doi: 10.14341/serg201414-26.
9. Langer P, Cupisti K, Bartsch DK, et al. Adrenal involvement in multiple endocrine neoplasia type 1. *World J Surg*. 2002;26(8):891-896. doi: 10.1007/s00268-002-6492-4.
10. Gicquel C, Le Bouc Y. Molecular markers for malignancy in adrenocortical tumors. *Horm Res*. 1997;47(4-6):269-272.
11. Бельцевич Д.Г., Кузнецов Н.С., Солдатова Т.В., Ванушко В.Э. Инциденталомы надпочечников // Эндокринная хирургия. – 2009. – Т. 3. – №1. – С. 19–23. [Bel'tsevich DG, Kuznetsov NS, Soldatova TV, Vanushko VE. Incidentaloma nadpochechnikov. *Endocrine Surgery*. 2009;3(1):19-23. (in Russ.)] doi: 10.14341/2306-3513-2009-1-19-23.
12. Bovio S, Cataldi A, Reimondo G, et al. Prevalence of adrenal incidentaloma in a contemporary computerized tomography series. *J Endocrinol Invest*. 2006;29(4):298-302. doi: 10.1007/BF03344099.
13. Gavras I. The incidentally discovered adrenal mass. *N Engl J Med*. 2007;356(19):2005-2006. doi: 10.1056/NEJMc070612.
14. Young WF, Jr. Clinical practice. The incidentally discovered adrenal mass. *N Engl J Med*. 2007;356(6):601-610. doi: 10.1056/NEJMc065470.
15. Cawood TJ, Hunt PJ, O'Shea D, et al. Recommended evaluation of adrenal incidentalomas is costly, has high false-positive rates and confers a risk of fatal cancer that is similar to the risk of the adrenal lesion becoming malignant; time for a rethink? *Eur J Endocrinol*. 2009;161(4):513-527. doi: 10.1530/EJE-09-0234.
16. Libe R, Dall'Asta C, Barbetta L, et al. Long-term follow-up study of patients with adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol*. 2002;147(4):489-494. doi: 10.1530/eje.0.1470489.
17. Terzolo M, Reimondo G, Bovio S, Angeli A. Subclinical Cushing's syndrome. *Pituitary*. 2004;7(4):217-223. doi: 10.1007/s11102-005-4024-6.
18. Kirkby-Bott J, Brunaud L, Mathonet M, et al. Ectopic hormone-secreting pheochromocytoma: a francophone observational study. *World J Surg*. 2012;36(6):1382-1388. doi: 10.1007/s00268-012-1488-1.
19. Дедов И.И., Бельцевич Д.Г., Кузнецов Н.С., Мельниченко Г.А. Феохромоцитома. – М.: Практическая медицина; 2005. – С. 47–70. [Dedov II, Beltsevich DG, Kuznetsov NS, Melnichenko GA. *Pheochromocytoma*. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2005. P. 47–70. (in Russ.)]
20. Трошина Е.А., Бельцевич Д.Г., Молашенко Н.В. Диагностика и дифференциальная диагностика первичного гиперальдостеронизма. // Клиническая медицина. – 2009. – Т. 87. – №5. – С. 15–20. [Troshina EA, Beltsevich DG, Molashenko NV. Diagnosis and differential diagnosis of primary hyperaldosteronism. *Klin Med (Mosk)*. 2009;87(5):15-20. (in Russ.)]
21. 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(2):637-644. doi: 10.1210/jcem.85.2.6372.
22. Lebouilleux S, Dromain C, Bonniaud G, et al. Diagnostic and prognostic value of 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in adrenocortical carcinoma: a prospective comparison with computed tomography. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(3):920-925. doi: 10.1210/jc.2005-1540.
23. Deandreis D, Lebouilleux S, Caramella C, et al. FDG PET in the management of patients with adrenal masses and adrenocortical carcinoma. *Horm Cancer*. 2011;2(6):354-362. doi: 10.1007/s12672-011-0091-5.
24. Harisinghani MG, Maher MM, Hahn PF, et al. Predictive value of benign percutaneous adrenal biopsies in oncology patients. *Clin Radiol*. 2002;57(10):898-901.
25. Arellano RS, Harisinghani MG, Gervais DA, et al. Image-guided percutaneous biopsy of the adrenal gland: review of indications, technique, and complications. *Curr Probl Diagn Radiol*. 2003;32(1):3-10. doi: 10.1067/cdr.2003.120002.
25. Welch TJ, Sheedy PF 2nd, Stephens DH, et al. Percutaneous adrenal biopsy: review of a 10-year experience. *Radiology*. 1994;193(2):341-344. doi: 10.1148/radiology.193.2.7972740.

Информация об авторах

***Бельцевич Дмитрий Германович** – д.м.н. [Dmitriy G. Beltsevich, MD, PhD]; адрес: улица Дмитрия Ульянова, д. 11, 117036 Москва, Россия [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; e-mail: beltsevich@rambler.ru. ORCID: <http://orcid.org/orcid.org/0000-0001-7098-4584>.

Мельниченко Галина Афанасьевна – д.м.н., профессор, академик РАН [Galina A. Melnichenko, MD, PhD, Professor]; e-mail: teofrast2000@mail.ru; eLibrary SPIN-код: 8615-0038; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5634-7877>

Кузнецов Николай Сергеевич – д.м.н. [Nikolay S. Kuznetsov, MD, PhD]; e-mail: kuznetsovnikolays@yandex.ru; eLibrary SPIN-код: 8412-1098.

Трошина Екатерина Анатольевна – д.м.н., профессор [Ekaterina A. Troshina, MD, PhD, Professor]; e-mail: troshina@inbox.ru; eLibrary SPIN-код: 8821-8990; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8520-8702>.

Платонова Надежда Михайловна – д.м.н. [Nadezhda M. Platonova, MD, PhD]; e-mail: doc-platonova@inbox.ru; eLibrary SPIN-код: 4053-3033; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6388-1544>.

Ванушко Владимир Эдуардович – д.м.н. [Vladimir E. Vanushko, MD, PhD]; e-mail: vanushko@gmail.com; eLibrary SPIN-код: 6097-8990.

Юкина Марина Юрьевна – к.м.н. [Marina Y. Yukina, MD, PhD]; e-mail: kuronova@yandex.ru; eLibrary SPIN-код: 4963-8340; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8771-8300>.

Молашенко Наталья Валерьевна – к.м.н. [Natalia V. Molashenko, MD, PhD]; e-mail: molashenko@mail.ru; eLibrary SPIN-код: 5679-2808; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6265-1210>

Как цитировать

Бельцевич Д.Г., Мельниченко Г.А., Кузнецов Н.С., Трошина Е.А., Платонова Н.М., Ванушко В.Э., Юкина М.Ю., Молашенко Н.В. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по дифференциальной диагностике инциденталом надпочечников. // Эндокринная хирургия. – 2016. – Т. 10. – №4. – С. 31–42. doi: 10.14341/serg2016431-42

To cite this article

Beltsevich DG, Melnichenko GA, Kuznetsov NS, Troshina EA, Platonova NM, Vanushko VE, Yukina MS, Molashenko NS Russian Association of Endocrinologists clinical practice guideline for adrenal incidentalomas differential diagnosis. *Endocrine Surgery*. 2016;10(4):31-42. doi: 10.14341/serg2016431-42

Рукопись получена: 15.12.2016. **Рукопись одобрена:** 15.01.2017.

Received: 15.12.2016. **Accepted:** 15.01.2017.