

"  
"  
"  
"  
"  
"  
"  
"  
"  
"  
"  
"  
"  
"  
"  
"  
"  
"  
"  
"  
"  
"

«Эутирокс»

## ИНЦИДЕНТАЛОМА НАДПОЧЕЧНИКОВ

*Бельцевич Д.Г., Кузнецов Н.С., Солдатова Т.В., Ванушко В.Э.*

Инциденталом — опухоль надпочечника (-ков), выявленная при радиологическом обследовании не по поводу надпочечниковой патологии.

Определяемая таким образом опухоль надпочечника не ограничена никакими функциональными рамками, строгими критериями тканевой принадлежности и т.д. Выявленное образование может оказаться как гормонально-неактивным, так и активно производящим различные гормоны, может исходить из различных зон надпочечника или иметь неспецифичную органную принадлежность, может быть как злокачественной, так и доброкачественной.

• В дифференциальный диагноз при инциденталоме надпочечника попадают следующие морфологические варианты заболеваний:

• Аденокортикальные опухоли: рак, аденома, врожденная надпочечниковая гиперплазия (врожденная дисфункция коры надпочечников);

• Опухоли мозгового слоя: феохромоцитома, нейробластома;

• Внеорганные (неспецифичные) опухоли: миелолипома, гамартома, шваннома, лимфома (лимфосаркома), липома, тератома, метастатическая карцинома, гемангиома;

• Инфекции: абсцесс, инфильтрат, гранулема различной этиологии; эхинококк

• Кисты;

• Псевдонадпочечниковые опухоли: образования почек, поджелудочной железы, селезенки, аневризмы сосудов.

«Эпидемия» инциденталом надпочечника напрямую связана с широким распространением и использованием УЗИ, КТ и МРТ.

### Эпидемиология

По данным сводной аутопсийной статистики (25 исследований, общее количество приближается к 100 тыс. вскрытий) распространенность случайно выявленных опухолей надпочечника составляет от 1 до 32%, в среднем – 6%.

Данные КТ позволяют более точно оценить встречаемость инциденталом (удаленные при жизни опухоли не учитываются в аутопсийных исследованиях) и отражают распространенность этих новообразований в различных возрастных группах. По данным КТ (NB! – ограниченная выборка) «случайные» образования надпочечника выявляются приблизительно у 4% обследованных пациентов. В возрасте до 30 лет инциденталом встречается приблизительно у 0.2% обследованных. Если сравнить с группой пациентов старше 70 лет — частота возрастает до 7%!

Большинство опухолей клинически не имеют гормональной активности, наиболее часто встречается аденома коры надпочечника. По частоте выявления

наибольшего внимания клиницистов достойны кортизол- и альдостерон-продуцирующие аденомы, феохромоцитомы, аденокарцинома, и метастаз в надпочечник рака иной локализации (метастатическая карцинома).

### Диагностика

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

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

Лабораторная диагностика гормональной активности опухоли надпочечников состоит из 2 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.

### Синдром Кушинга

При опухолях надпочечников, сопровождающихся выраженной гиперпродукцией кортизола, достаточно редкой является ситуация, когда образование выявлено случайно. При развернутой клинической картине гиперкортицизма (центрипетальный тип ожирения, гирсутизм, акне, истончение и ранимость кожи, появление багровых стрий, мышечная слабость, оппортунистические и грибковые инфекции, репродуктивные, метаболические расстройства и т.д.) — как правило, топические исследования проводятся целенаправленно. Проблема инциденталом надпочечника и гиперкортицизма наиболее актуальна с точки зрения субклинического варианта этого заболевания, который встречается у 5% больных со случайными находками в надпочечниках.

Субклинический гиперкортицизм (пре-Кушинг синдром) характеризуется автономным (АКТГ - независимым) синтезом кортизола у пациентов, не имеющих клинических признаков гиперкортицизма. По данным ряда исследований (Erbil Y. и др., 2006; Chiodini I. и др. 2002; Rossi R. и др., 2000; Terzolo M. и др., 2002; Tauchmanova L. и др., 2002), несмотря на отсутствие типичных клинических проявлений у этих пациентов значительно чаще выявляется избыточный вес, АГ, сахарный диабет, репродуктивные расстройства и остеопороз. Varzon L. и др. (2002), Libe R. и др. (2002) сообщают о развитии в течение первых 4 лет наблюдения субклинического гиперкортицизма у пациентов с инциденталомой надпочечников. Авторы рекомендуют ежегодный скрининг в течение этого времени для исключения развития пре-Кушинг-синдрома. В качестве первичного теста рассматривается подавляющий тест с 1 мг дексаметазона (ДПТ-1), для подтверждения автономной функции опухоли используются исследование

АКТГ в плазме, определение суточной экскреции кортизола, вечернего кортизола в слюне.

Феохромоцитома составляет около 5% инциденталом. На современном этапе развития диагностических методов многие авторы отмечают, что не менее 50% феохромоцитом изначально были выявлены как инциденталомы, и только около половина этих наблюдений сопровождалась артериальной гипертензией. Несмотря на определенные успехи в интерпретации радиологической семиотики феохромоцитомы, лабораторные исследования в подтверждении диагноза являются основополагающими. Определение суточной экскреции метанефрина и норметанефрина, определение фракционированных метанефринов плазмы имеют высокую чувствительность и специфичность, близкие к абсолютным показателям. Особенную значимость этот метод имеет из-за того, что его диагностическая ценность не зависит от клинической активности феохромоцитомы. При сомнительных результатах гормональных исследований для верификации диагноза феохромоцитомы применяют сцинтиграфию с МИБГ- $^{123}$ , определение хромогранина А, тест с клонидином.

### Альдостерон-продуцирующая аденома (альдостерома)

составляет около 1% инциденталом. Обследование, исключающее автономную продукцию альдостерона опухолью, необходимо применять лишь при наличии артериальной гипертензии. При отсутствии АГ многоступенчатое сложное гормональное обследование нецелесообразно, т.к. вероятность диагноза альдостеромы практически сведена к нулю. Определение соотношения концентрации альдостерона и активности или прямой концентрации ренина (АРС) является наиболее чувствительным методом. Определение АРС производится в утренние часы, после пребывания пациента в вертикальном положении не более 2 часов, перед забором крови пациент должен сидеть в течение 5-10 минут. Перед выполнением теста пациент не должен придерживаться бессолевой диеты. Исключение всех влияющих на результат АРС антигипертензивных средств возможно у пациентов с умеренной гипертензией, 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.

### 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 АКТГ-стимуляцией и исследовать уровень предшественников кортизола (17-гидроксипрогестерон) всем пациентам с инциденталомами. Исследование показано при двусторонних

опухолях надпочечников и при наличии клинических проявлений гиперандрогении.

Варианты первичных и подтверждающих тестов для

наиболее типичных видов гормональной надпочечниковой активности приведены в таблице 1.

**Таблица 1. Лабораторная диагностика автономной опухолевой секреции инциденталом надпочечника (-ков)**

Синдром	Первичный высокочувствительный диагностический тест	Высокоспецифичный тест, подтверждающий автономную опухолевую секрецию
Субклинический гиперкортицизм	Дексаметазоновый подавляющий тест: прием 1 мг дексаметазона на ночь per os, положительная проба при подавлении уровня утреннего кортизола менее 138 нмоль/л (<5 мг\дл). Использование в тесте 2 или 3 мг дексаметазона позволяет уменьшить число ложно-положительных результатов при минимальном изменении чувствительности.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• АКТГ в плазме;</li> <li>• суточная экскреция кортизола;</li> <li>• вечерний кортизол в слюне;</li> <li>• большая дексаметазоновая проба: 16 мг дексаметазона за 2 дня, на 3 - исследование суточной экскреции кортизола. Проба положительна при превышении нижней границы референсных значений.</li> </ul>
Феохромоцитома	Суточная экскреция метанефрина и норметанефрина, фракционированные метанефрины плазмы	Сцинтиграфия с метайодбензилгуанидином (МИБГ – I <sup>123</sup> ) хромогранин А, проба с клонидином
Альдостерома	<p><b>Обследование проводится только при наличии артериальной гипертензии!!!</b></p> <p>Определение альдостерон-ренинового соотношения (АРС)</p>	<p>Один из 4 подтверждающих тестов:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• тест с пероральной натриевой нагрузкой;</li> <li>• инфузионный тест с физиологическим раствором;</li> <li>• подавляющий тест в флудрокортизоном (кортинефтом);</li> <li>• тест с каптоприлом.</li> </ul> <p>Если больному показано оперативное лечение, то для подтверждения диагноза альдостеромы рекомендовано проведение сравнительного селективного венозного забора крови (ССВЗК) опытным (!) специалистом</p>

Определение злокачественного потенциала опухоли является не менее ответственной задачей для клинициста, столкнувшегося с проблемой инциденталомы надпочечника.

**Адренокортикальный рак (АКР)** может быть выявлен у 4-5% пациентов с инциденталомами. Для оценки вероятности АКР используется два параметра: размер опухоли и ее радиологическая семиотика. При размере опухоли более 4 см около 25% образований являются злокачественными. Оценка КТ-семиотики опухоли при образованиях 4 см и более имеет чувствительность 92-94%, однако специфичность в отношении АКР оставляет желать лучшего. Тем не менее, чувствительность метода имеет большее значение, так как общеизвестно, что размер опухоли при АКР обратно пропорционален продолжительности жизни этих больных.

**Метастатическая карцинома** выявляется у половины пациентов с инциденталомами, в анамнезе у которых рак иной локализации. Наиболее часто метастазируют в надпочечник опухоли легкого, почки, толстой кишки, молочных желез, пищевода, поджелудочной железы,

печени, и желудка. Надпочечниковые метастазы часто бывают двусторонними. Как правило, к моменту выявления метастатической карциномы надпочечника первичный очаг известен, обратная ситуация достаточно редка. При подозрении на метастаз рекомендована ПЭТ с 18-дезоксифтордезоксиглюкозой (18F-FDG), применение этого метода наиболее чувствительно в отношении злокачественных поражений.

**Двусторонние надпочечниковые инциденталомы** — встречаются около 15% среди всех случайно выявленных опухолей надпочечника. Наиболее вероятные диагнозы - метастатическая болезнь, врожденная дисфункция коры надпочечников, двусторонние корковые аденомы. У больных с двусторонними надпочечниковыми инциденталомами необходимо исключение надпочечниковой недостаточности.

КТ-семиотика инциденталом надпочечника оценивается с точки зрения 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

трети доброкачественных аденом могут не иметь низкой «неконтрастной» плотности. При исследовании КТ-плотности на разных фазах выведения контраста получены данные, что аденомы коры надпочечника быстро снижают показатели плотности, в то время как другие образования надпочечников имеют тенденцию к задержке контрастного вещества. Снижение КТ-плотности через 10 мин. после введения контраста более чем на 50% от разности значений плотности в доконтрастную и контрастную фазу свидетельствует о доброкачественной аденоме коры надпочечника. Измерение этого показателя имеет близкую к абсолютным

значениям чувствительность при дифференциальном диагнозе аденом от феохромоцитомы, АКР и метастатической карциномы.

В отношении роли *ультразвукового исследования* необходимо отметить, что метод имеет решающее значение в диагностике кист надпочечников, некоторые авторы указывают на патогномоничность ультразвуковой семиотики в отношении миелолипом надпочечников (характерная гиперэхогенная однородная структура). Некоторые фенотипические особенности опухолей надпочечников приведены в таблице 2.

**Таблица 2. Типические характеристики инциденталом**

Параметры	Тип инциденталомы			
	Аденома коры	АКР	Феохромоцитома	Метастаз
Размер	Небольшой, обычно 3 см	Большой, обычно > 4 см	Большой, обычно > 3 см	Вариабелен, чаще 3 см
Контур	Четкий, ровный	Неровный, бугристый	Круглый или овальный, четкий контур	Неровный, нечеткий контур
Структура	Гомогенная	Гетерогенная, с участками разной плотности	Гетерогенная с жидкостными полостями	Гетерогенная, с участками разной плотности
Двустороннее поражение	+	+	+ - -	+ + -
Неконтрастная КТ-плотность	10 ед. Hounsfield	> 10 ед. Hounsfield (обычно >25)	> 10 ед. Hounsfield (обычно >25)	> 10 ед. Hounsfield (обычно >25)
Время полувыведения контраста при КТ	50% через 10 минут	< 50% через 10 минут	< 50% через 10 минут	< 50% через 10 минут
Васкуляризация в контрастную фазу	-	+	+	+
МРТ-семиотика	Изоинтенсивны на T <sub>2</sub> -взвешенных срезах относительно печени	Гиперинтенсивны на T <sub>2</sub> -взвешенных срезах относительно печени	Наиболее гиперинтенсивны на T <sub>2</sub> -взвешенных срезах относительно печени	Гиперинтенсивны на T <sub>2</sub> -взвешенных срезах относительно печени
Некрозы, кровоизлияния, кальцинаты	-	+	+	+ -
Скорость роста	Медленная или отсутствует (<1 см в год)	Обычно быстрая (> 2 см в год)	Обычно медленная (0,5 – 1 см в год)	Вариабельная, зависит от морф. типа

**Пункционная биопсия** показана при инциденталоме для проведения дифференциального диагноза между опухолями из надпочечниковых тканей и неспецифическими для надпочечника образованиями (например, метастазы или инфекция). Управляемая (УЗИ, КТ, МРТ) пункция относительно безопасна; в опытных руках осложнения составляют не более 3%, среди которых отмечают: гематому, боль, гематурию, панкреатит, пневмоторакс, абсцесс надпочечника, гипертензивный криз при феохромоцитоме. В связи с последним осложнением нужно напомнить, что лабораторная диагностика гормональных изменений является первичной процедурой, и при подтверждении гормональной активности показаний к пункционной биопсии нет.

**Параметры динамического наблюдения** пациентов с инциденталомами являются предметом постоянных дискуссий. Повторное КТ обычно рекомендуется через 6, 12, и 24 месяца после первичного выявления. При подозрительных данных КТ и небольшом размере опухоли (до 3 см) оптимальным считают интервал первичного наблюдения 3 месяца. По данным Young W.F. Jr. (2007) при последовательном наблюдении за больными с различными вариантами надпочечниковых опухолей рост корковой аденомы и феохромоцитомы составляет 0,5-1,0 см в год, в то время как для АКР характерен быстрый темп роста (> 2 см ежегодно). Наблюдение через более длительные промежутки времени целесообразно при небольших (<2 см) низкоинтенсивных корковых опухолях. Исключение гормональной активности целесообразно

проводить не менее 4 лет после первичного выявления неактивной опухоли.

### Лечение

• При доказанной автономной гормональной активности опухоли общей рекомендацией является хирургическое удаление образования. На это решение могут повлиять:

- высокий риск оперативного вмешательства;
- прагматичная необходимость медикаментозной терапии (при условии ее эффективности);
- необратимое поражение органов-мишеней, когда оперативное лечение не приведет к положительному эффекту;
- неоперабельность опухоли (местное распространение, метастатическая диссеминация, обширный первично-множественный процесс опухолеобразования).

Большинство специалистов рекомендует адреналэктомию при опухолях более 6 см, тем не менее, решение

принимается после анализа всех факторов (возраст, операционный риск, наличие двустороннего поражения, радиологический фенотип опухоли). Распространенность надпочечниковых инциденталом с возрастом значительно возрастает, в связи с чем, у пожилых пациентов с высоким операционным риском и опухоли более 6 см, доказанным отсутствием гормональной активности и доброкачественной семиотикой по КТ возможна выжидательная тактика. В то же время у молодого пациента с нефункционирующей опухолью надпочечника небольшого размера (например, 3-4 см) «радиологически доброкачественное» образование должно находиться под постоянным подозрением на злокачественный характер роста, что определяет частую ранжированность наблюдения и более агрессивную лечебную тактику при минимальных диагностических сомнениях.

На основании вышеизложенного Young W.F. Jr. (2007) предлагает следующий алгоритм диагностики и лечения инциденталом:



### Литература:

1. Allolio B, Fassnacht M. Adrenocortical carcinoma: clinical update. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2027-37.
2. Barzon L, Fallo F, Sonino N, Boscaro M. Development of overt Cushing's syndrome in patients with adrenal incidentaloma. *Eur J Endocrinol* 2002;146:61-6.
3. Bovio S, Cataldi A, Reimondo G, et al. Prevalence of adrenal incidentaloma in a contemporary computerized tomography series. *J Endocrinol Invest* 2006;29:298-302.
4. Chiodini I, Tauchmanova L, Torlontano M, et al. Bone involvement in eugonadal male patients with adrenal incidentaloma and subclinical hypercortisolism. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:5491-4.
5. Erbil Y, Ademoglu E, Ozbey N, et al. Evaluation of the cardiovascular risk in patients with subclinical Cushing syndrome before and after surgery. *World J Surg* 2006;30:1665-71.
6. Funder J.W. et al. Guidelines for Management of Patients with Primary Aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*. First published ahead of print June 13, 2008.
7. Kloos RT, Gross MD, Francis IR, Korobkin M, Shapiro B. Incidentally discovered adrenal masses. *Endocr Rev* 1995;16:460-84.

8. Libe R, Dall'Asta C, Barbetta L, Baccarelli A, Beck-Peccoz P, Ambrosi B. Longterm follow-up study of patients with adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol* 2002;147:489-94.
9. Pacak K. et al. Pheochromocytoma: recommendations for clinical practice from the First International Symposium. *J. Endocrinol & Metab.* – 2007. Vol 3, N2.
10. Rossi R, Tauchmanova L, Luciano A, et al. Subclinical Cushing's syndrome in patients with adrenal incidentaloma: clinical and biochemical features. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1440-8.
11. Szolar DH, Korobkin M, Reittner P, et al. Adrenocortical carcinomas and adrenal pheochromocytomas: mass and enhancement loss evaluation at delayed contrast-enhanced CT. *Radiology* 2005;234:479-85.
12. Tauchmanova L, Rossi R, Biondi B, et al. Patients with subclinical Cushing's syndrome due to adrenal adenoma have increased cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4872-8.
13. Terzolo M, Pia A, Ali A, et al. Adrenal incidentaloma: a new cause of the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:998-1003.
14. Young W.F. Jr. Management approaches to adrenal incidentalomas: a view from Rochester, Minnesota. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000;29:159-85.
15. Young W.F., Jr. The Incidentally Discovered Adrenal Mass. *N Engl J Med* 2007;356:601-10.