

Инциденталома надпочечников: по материалам клинических рекомендаций Европейского общества эндокринологов совместно с Европейской группой по изучению опухолей надпочечников

Расширенный реферат статьи 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 // European Journal of Endocrinology, 2016, 175, G1–G34.

Реферат подготовлен Т.Т. Дзигуа.

Резюме

Инциденталома надпочечника — это образование надпочечника, которое выявляется случайно во время визуализации в связи симптомами, не связанными с патологией надпочечников. Большая часть инциденталом надпочечника — гормонально неактивные аденомы, но в некоторых случаях они вызывают состояния, требующие активного вмешательства (например, адренкортикальный рак, феохромоцитомы, другие гормонально активные аденомы или метастазы опухолей). Целью рекомендаций является предоставление клиницистам аргументированных положений для ведения пациентов с инциденталомами надпочечников, основываясь на принципах системы классификации и оценки качества рекомендаций (GRADE). Для этого были выделены четыре ключевых вопроса:

- 1) как оценить потенциальную злокачественность образования?
- 2) как диагностировать и лечить субклинический синдром Кушинга?
- 3) кому показано хирургическое вмешательство и в каком объеме?
- 4) какое динамическое наблюдение показано пациентам, не нуждающимся в оперативном вмешательстве?

1. Обзор рекомендаций

Рекомендации изложены в двух вариантах: 1) рекомендуется (сильная рекомендация) или 2) предлагается (слабая рекомендация). Уровень доказательности данных, стоящий за рекомендациями, классифицирован следующим образом: очень низкий (+000), низкий (++00), средний (+++0) или сильный (++++).

1.1. Общие положения

Р. 1.1. Мы рекомендуем обсуждение пациентов с инциденталомами надпочечников мультидисциплинарной экспертной группой, если присутствует минимум один из нижеперечисленных критериев:

- при визуализации нельзя исключить злокачественность;

- есть данные о гормональной активности (включая автономную секрецию кортизола);
- клинически значимый рост опухоли за время динамического наблюдения;
- показано хирургическое вмешательство.

1.2. Оценка риска злокачественности

Р. 2.1. Мы рекомендуем исключить злокачественность образования при первичном выявлении инциденталомы надпочечника.

Р. 2.2. Мы рекомендуем проводить визуализацию всех инциденталом надпочечников для определения признаков доброкачественности: гомогенности и высокого содержания жира (+000). Для

этой цели мы прежде всего рекомендуем компьютерную томографию (КТ) без контрастирования (+000).

Р. 2.3. Мы предлагаем не использовать дополнительные методы визуализации, если по данным КТ без контрастирования образование имеет плотность менее 10 единиц Хаунсфильда (HU), оно гомогенно и меньше 4 см в диаметре.

Р. 2.4. Если по данным КТ без контрастирования генез образования надпочечника не установлен, а данные гормонального анализа не указывают на гормональную активность, мультидисциплинарной экспертной группой должны быть рассмотрены три варианта дальнейшей тактики ведения:

- 1) использование другого метода визуализации;
- 2) проведение КТ без контрастирования или МРТ надпочечников через 6–12 месяцев;
- 3) хирургическое лечение.

Р. 2.5. Мы не рекомендуем использовать биопсию как метод диагностики у пациентов с образованиями надпочечников, кроме случаев злокачественной опухоли венадпочечниковой локализации в анамнезе и наличия дополнительных показаний для проведения биопсии (см. **Р. 6.3.5**).

1.3. Оценка гормональной активности

Р. 3.1. Мы рекомендуем тщательное обследование всех пациентов с инциденталомы надпочечников, включая клиническую оценку симптомов и признаков гормональной активности.

Р. 3.2. Мы рекомендуем проведение ночного подавляющего теста с 1 мг дексаметазона всем пациентам с инциденталомы надпочечников для исключения избыточной продукции кортизола (++).

Р. 3.3. Мы предлагаем интерпретировать результат ночного подавляющего теста с 1 мг дексаметазона как непрерывную, а не категориальную (да/нет) переменную (+). При этом мы рекомендуем использование уровня кортизола менее 50 нмоль/л после приема 1 мг дексаметазона в качестве диагностического критерия для исключения его автономной секреции (++).

Р. 3.4. Мы предлагаем рассмотреть уровень кортизола от 51 до 138 нмоль/л (1,9–5,0 мг/дл) после приема 1 мг дексаметазона как возможный признак автономной продукции кортизола, а уровень кортизола выше 138 нмоль/л (> 5 мг/дл) — доказательство автономной секреции кортизола. Может потребоваться проведение дополнительных биохимических тестов для подтверждения автономной продукции кортизола.

Р. 3.5. Мы не рекомендуем оценивать автономную секрецию кортизола как состояние с высо-

ким риском развития манифестного синдрома Кушинга (++).

Р. 3.6. Мы рекомендуем проводить обследование пациентов с вероятной или явной автономной секрецией кортизола на предмет наличия артериальной гипертензии и сахарного диабета 2 типа (+) и обеспечивать соответствующее лечение.

Р. 3.7. Мы предлагаем проводить обследование пациентов с автономной секрецией кортизола на предмет бессимптомных переломов позвоночника (+) и рассмотреть варианты лечения (+).

Р. 3.8. Мы предлагаем использовать индивидуальный подход при решении вопроса о хирургическом лечении пациентов с автономной продукцией кортизола вследствие доброкачественных образований надпочечников и наличием сопутствующих состояний, потенциально связанных с избытком кортизола (+). Следует принимать во внимание возраст пациента, степень повышения продукции кортизола, общее состояние здоровья, наличие сопутствующих заболеваний и желание пациента. У всех пациентов, направляющихся на оперативное вмешательство, должен быть подтвержден АКГГ-независимый гиперкортицизм.

Р. 3.9. Мы рекомендуем исследование свободных метанефрина и норметанефрина в плазме или фракционированных метанефрина и норметанефрина в моче для исключения феохромоцитомы.

Р. 3.10. У пациентов с сопутствующей артериальной гипертензией или необъяснимой гипокалиемией мы рекомендуем исследование альдостерон-ренинового соотношения (АРС) для исключения первичного гиперальдостеронизма.

Р. 3.11. Мы предлагаем исследование половых гормонов и предшественников стероидных гормонов у пациентов с клиническими или радиологическими признаками аденокортикального рака.

1.4. Хирургическое лечение

Р. 4.1. Мы рекомендуем адrenaлэктомию как стандартное лечение пациентов с односторонними

опухолями надпочечников с клинически значимой гормональной активностью.

Р. 4.2. Мы рекомендуем не прибегать к операции у пациентов с бессимптомными, гормонально неактивными односторонними образованиями надпочечников и явными признаками доброкачественности при визуализации (+).

Р. 4.3. Мы предлагаем проводить лапароскопическую адrenaлэктомию у пациентов с односторонними образованиями надпочечников размерами не более 6 см и радиологическими признаками злокачественности, но с отсутствием локальной инвазии опухоли (+).

Р. 4.4. Мы рекомендуем адrenaлэктомию открытым доступом у пациентов с односторонними образованиями надпочечников и радиологическими признаками злокачественности с локальной инвазией опухоли (+).

Р. 4.5. Мы предлагаем применение индивидуального подхода для пациентов, не подпадающих под вышеуказанные критерии (+).

Р. 4.6. Мы рекомендуем введение глюкокортикостероидов во время операции в больших стрессовых дозах всем пациентам с опухолями надпочечников с признаками автономной секреции кортизола (+).

1.5. Динамическое наблюдение пациентов, не направленных на хирургическое лечение при обнаружении опухоли

Р. 5.1. Мы предлагаем отказаться от дальнейшей визуализации надпочечников у пациентов, находящихся на динамическом наблюдении по поводу опухоли надпочечника менее 4 см в диаметре и явными радиологическими признаками доброкачественности (+).

Р. 5.2. У пациентов с опухолью надпочечника и неясными радиологическими признаками, не направленных на хирургическое лечение, мы предлагаем проведение повторного КТ без контрастирования/МРТ через 6–12 месяцев для исключения клинически значимо-

го роста опухоли (+000). Мы предлагаем резекцию опухоли, если через 6–12 месяцев рост образования составит более 20 % (увеличение опухоли в максимальном измерении как минимум на 5 мм). При отсутствии роста опухоли более 20 % следует выполнить дополнительное КТ без контрастирования/МРТ через 6–12 месяцев (+000).

Р. 5.3. Мы предлагаем отказаться от дальнейшего гормонального обследования пациентов с изначально гормонально неактивными образованиями, за исключением случаев появления новых симптомов гормональной активности или ухудшения течения сопутствующих заболеваний (например, артериальной гипертензии и сахарного диабета 2 типа) (+000).

Р. 5.4. Мы предлагаем ежегодное обследование пациентов с субклинической автономной секрецией кортизола для оценки сопутствующих состояний, потенциально ассоциированных с гиперпродукцией кортизола (+000). Основываясь на результатах этого анализа, должны быть рассмотрены преимущества хирургического лечения.

1.6. Особые обстоятельства

1.6.1. Пациенты с двусторонними инциденталомы надпочечников

Р. 6.1.1. В случае двусторонней локализации опухолей надпочечников мы рекомендуем проводить визуализацию и оценку злокачественности каждой опухоли при первичном выявлении согласно протоколу, аналогичному такому при одностороннем поражении.

Р. 6.1.2. Мы рекомендуем проводить клиничко-лабораторное обследование всех пациентов с двусторонними инциденталомы надпочечников, как в случае одностороннего поражения (см. секцию 5.3). То же самое относится к оценке сопутствующих состояний, которые могут быть связаны с автономной продукцией кортизола. Кроме того, следует исследовать уровень 17-ОН-прогестерона для исключения врожденной гиперплазии надпочечников и иск-

лючить надпочечниковую недостаточность при наличии клинических признаков или в случае двухстороннего инфильтративного процесса или кровоизлияния при визуализации.

Р. 6.1.3. Для пациентов с двусторонними инциденталомы надпочечников мы предлагаем использовать те же показания для проведения хирургического вмешательства и динамического наблюдения, как в случае односторонней инциденталомы.

Р. 6.1.4. Пациентам с двусторонними инциденталомы надпочечников мы предлагаем не проводить двустороннюю адреналэктомию в случае АКГГ-независимой автономной продукции кортизола без признаков манифестного синдрома Кушинга. У отдельно взятых пациентов с учетом возраста, степени гиперпродукции кортизола, общего состояния, наличия сопутствующих заболеваний и желания пациента в индивидуальном порядке следует рассмотреть проведение односторонней адреналэктомии со стороны наибольшего поражения.

1.6.2. Инциденталомы надпочечников у молодых пациентов

Р. 6.2.1. Мы рекомендуем обследование в срочном порядке у детей, подростков, беременных и взрослых людей моложе 40 лет в связи с высоким риском злокачественности.

Р. 6.2.2. Мы предлагаем применение МРТ для визуализации у детей, подростков, беременных и взрослых моложе 40 лет при наличии показаний.

Р. 6.2.3. Ведение пациентов в тяжелом общем состоянии мы рекомендуем осуществлять в соответствии с клинической значимостью.

1.6.3. Пациенты с впервые выявленными образованиями надпочечников со злокачественной опухолью вненадпочечниковой локализации в анамнезе

Р. 6.3.1. Мы рекомендуем исследование метанефрина и норметанефрина в плазме или в моче для исключения феохромоцитомы у

пациентов с неопределенным образованием надпочечника и злокачественной опухолью вненадпочечниковой локализации, даже если образование надпочечника наиболее вероятно является метастазом. Мы предлагаем индивидуально решать вопрос о дополнительном гормональном исследовании.

Р. 6.3.2. Пациентам с наличием злокачественной опухоли вненадпочечниковой локализации в анамнезе мы предлагаем использовать позитронно-эмиссионную томографию с [¹⁸F]-фтордезоксиглюкозой ([¹⁸F]-ФДГ ПЭТ-КТ) в качестве метода визуализации надпочечников.

Р. 6.3.3. Пациентам с наличием злокачественной опухоли вненадпочечниковой локализации в анамнезе и доброкачественными образованиями надпочечников по данным КТ без контрастирования (см. Р. 2.3) мы рекомендуем не проводить дополнительную визуализацию в рамках динамического наблюдения.

Р. 6.3.4. Пациентам с наличием злокачественной опухоли вненадпочечниковой локализации в анамнезе и неопределенной опухолью надпочечника мы рекомендуем проводить повторную визуализацию для оценки динамики роста с тем же интервалом, как и при первичной злокачественной опухоли. В качестве альтернативы могут быть рассмотрены [¹⁸F]-ФДГ ПЭТ-КТ, резекция и биопсия.

Р. 6.3.5. Мы предлагаем проведение биопсии образования надпочечника только при соответствии нижеперечисленным критериям:

- а) образование гормонально неактивное (в частности, исключена феохромоцитома);
- б) нельзя исключить злокачественность по данным методом визуализации;
- в) тактика лечения зависит от результатов гистологического исследования.

Р. 6.3.6. При наличии метастазов надпочечников больших размеров мы рекомендуем исследовать гормональную функцию надпочечников.

2. Инциденталомы надпочечников: клинические проявления и терминология

2.1. Определение, этиология, и эпидемиология инциденталом надпочечников

Инциденталомы надпочечника — это образование надпочечника, которое выявляется случайно, обычно во время визуализации в связи с симптомами, не связанными с патологией надпочечника. Таким образом, образования надпочечников, выявленные у пациентов с наследственной патологией, приводящей к развитию опухолей надпочечников, не являются инциденталомы. Кроме того, опухоли, выявленные при визуализации надпочечников в рамках обследования пациентов со злокачественными опухолями вненадпочечниковой локализации, также не относятся к инциденталомам (см. Р. 5.6.3).

В предыдущих практических руководствах и обзорах [1–13] образования надпочечников размером менее 1 см не рассматривались как инциденталомы. Несмотря на то что такое пограничное значение является до некоторой степени условным, мы согласны с таким подходом и рекомендуем проводить дополнительные диагностические мероприятия при размере образований более 1 см, за исключением случаев наличия клинических симптомов, свидетельствующих о гормональной активности.

Этиология инциденталом надпочечников различна и включает в себя как доброкачественные, так и злокачественные образования, происходящие из коркового, мозгового слоев надпочечников или вненадпочечниковой ткани. Распространенность этиологических форм инциденталом варьирует и зависит от специфики и критериев включения клинического исследования (табл. 1).

По мнению некоторых авторов, распространенность злокачественных и гормонально активных образований преувеличена [3] в основном из-за того, что встречаемость злокачественных опухолей

Таблица 1. Инциденталомы надпочечников: распространенность различных опухолей*

Нозологическая единица опухоли	Средняя распространенность, %	Интервал, %
Группа всех пациентов с инциденталомы надпочечников**		
Аденома	80	33–96
• гормонально неактивная	75	71–84
• с автономной секрецией кортизола	12	1,0–29
• альдостерон-секретирующая	2,5	1,6–3,3
Феохромоцитома	7,0	1,5–14
Адренокортикальный рак	8,0	1,2–11
Метастазы	5,0	0–18
Группа прооперированных пациентов***		
Аденома	55	49–69
• гормонально неактивная	69	52–75
• с автономной секрецией кортизола	10	1,0–15
• альдостерон-секретируемая	6,0	2,0–7,0
Феохромоцитома	10	11–23
Адренокортикальный рак	11	1,2–12
Миелолипома	8,0	7,0–15
Киста	5,0	4,0–22
Ганглионеврома	4,0	0–8,0
Метастазы	7,0	0–21

* В связи с тем что исследования не включали случайные выборки пациентов с инциденталомы надпочечников, высока вероятность систематической ошибки при наборе участников и преувеличения распространенности некоторых опухолей.
 ** Использованы данные литературы [2, 6, 14].
 *** Использованы данные литературы [2, 3, 6, 7, 10, 14, 17, 18].

в группе хирургического лечения, как правило, выше, чем в общей группе пациентов с инциденталомы надпочечников.

Сведения о заболеваемости и распространенности инциденталом надпочечников могут быть получены только при визуализации или аутопсии. По данным исследования аутопсий надпочечников распространенность бессимптомных образований составляет около 2 % (1,0–8,7 %) и увеличивается с возрастом [5–7]. По данным радиологического исследования распространенность инциденталом надпочечников составляет около 3 % в возрасте 50 лет и увеличивается на 10 % в старшей возрастной группе [2, 5–7, 14–16]. В детском возрасте инциденталомы надпочечников встречаются крайне редко.

2.2 Примечания к терминологии
 Согласно вышесказанному, термин «инциденталомы надпочечника» строго определен, но в некоторых случаях используется в более широком смысле, означая любое образование надпочечника.

Другой термин, широко используемый в литературе в контексте

Таблица 2. Коморбидные состояния, связанные с наличием инциденталомы надпочечника с автономной секрецией кортизола

Коморбидные состояния	Ссылки
Артериальная гипертензия	[23, 31–36]
Нарушение толерантности к глюкозе / СД 2 типа	[23, 31–39]
Ожирение	[23, 31–33]
Дислипидемия	[23, 31, 32, 36, 40]
Остеопороз	[35, 38, 41–46]

инциденталомы надпочечников, — «субклинический синдром Кушинга» [19]. Термин используется для определения состояния пациентов с избытком кортизола по данным гормонального анализа и отсутствием клинических признаков и симптомов синдрома Кушинга. Существуют убедительные доказательства того, что субклиническая гиперпродукция кортизола редко приводит к развитию синдрома Кушинга [1, 2, 20–25] и отличается от манифестного синдрома Кушинга, ассоциированного с тяжелыми осложнениями и высокой смертностью [26–30]. Тем не менее существуют данные о связи между автономной секрецией кортизола и развитием некоторых сопутствующих заболеваний (табл. 2). Исходя из вышеперечисленного, рабочая группа едино-

гласно приняла решение вместо термина «субклинический синдром Кушинга» в тексте практического руководства использовать термин «автономная секреция кортизола» в контексте инциденталом надпочечников (для более точного определения см. главу 5.3).

Обычно под термином «лапароскопическая адреналэктомия» подразумеваются операции с трансперитонеальным доступом, которые стоит отличать от ретроперитонеальной адреналэктомии. В практическом руководстве используется термин «лапароскопическая адреналэктомия» для обозначения всех малоинвазивных подходов, включая ретроперитонеальный доступ.

2.3. Краткий обзор методов визуализации надпочечников

Для дифференциальной диагностики между доброкачественными и злокачественными образованиями надпочечников в настоящее время используются три главных метода визуализации: компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ) и позитронно-эмиссионная томография с [¹⁸F]-фтордезоксиглюкозой ([¹⁸F]-ФДГ ПЭТ) (в основном в комбинации с КТ).

КТ имеет высокую пространственную и количественную способность, которая позволяет с помощью поглощения X-лучей рассчитать плотность ткани, которая измеряется в единицах Хаунсфильда (HU). Для КТ без контрастирования $HU \leq 10$ является пограничным значением для диагностики доброкачественных с высоким содержанием жира аденом надпочечника [47]. Однако при КТ без контрастирования около 30 % доброкачественных аденом имеют плотность более 10 HU, с низким содержанием жира, схожие по плотности со злокачественными образованиями и феохромоцитомой [47–49].

КТ с контрастированием основывается на особенностях перфузии аденомы. Аденома быстро накапливает контрастное вещество и также быстро его теряет — фе-

номен вымывания контрастного вещества. Считается, что злокачественные образования быстро накапливают контрастное вещество, но медленно вымывают. Этот феномен вымывания может быть рассчитан с помощью величины вымывания контрастного вещества, которая включает измерение плотности ткани в определенные временные точки: до введения контрастного вещества ($HU_{нативная}$), через 60 секунд — ($HU_{максимальная}$) и через 10 и 15 минут после введения контрастного вещества. Таким образом, мы можем посчитать относительный коэффициент вымывания $(100 \times (HU_{макс} - HU_{10/15}) / HU_{макс})$ и максимальный коэффициент вымывания $(100 \times (HU_{макс} - HU_{10/15}) / (HU_{макс} - HU_{нативная}))$. При относительном коэффициенте более 40 % и абсолютном более 60 % можно предположить доброкачественность образования.

МРТ — неионизирующий лучевой метод визуализации, использующий слабые радиочастотные сигналы, исходящие от тканей организма, когда человек находится в сильном магнитном поле и под действием высокочастотных импульсов. Преимущество МРТ над КТ:

- меньшее облучение;
- меньшая концентрация йода в контрастном веществе;
- лучшее контрастное разрешение.

Для дифференциальной диагностики между доброкачественными и злокачественными опухолями надпочечников с помощью МРТ чаще всего применяется метод исследования химического сдвига [51–56]. Аденома надпочечника с высоким внутриклеточным содержанием жира обычно теряет интенсивность сигнала вне фазы контрастирования, если сравнивать с изображением во время фазы контрастирования, тогда как в случае феохромоцитомы, злокачественных опухолей или аденом с низким содержанием жира интенсивность сигнала не меняется [50, 56, 57]. Визуальная оценка интенсивности сигнала позволяет оценить злокачественный потенциал в большинстве ситуаций, однако

количественные методы могут оказаться полезными в других менее очевидных случаях. Количественный анализ может быть проведен с использованием соотношения сигнала надпочечники/селезенка и индекса интенсивности сигнала. Единицы интенсивности сигнала при МРТ условны и в отличие от КТ подвержены техническим вариациям.

[¹⁸F]-ФДГ ПЭТ — метод ядерной медицины, который позволяет получить количественные томографические изображения после внутривенного введения позитронизлучающего радиофармпрепарата (фтор-18), использующегося для метки 2-дезоксид-глюкозы, превращая во фтор-дезоксиглюкозу ([¹⁸F]-ФДГ). И глюкоза, и дезоксиглюкоза поступают в клетки с помощью транспортеров глюкозы и подвергаются фосфорилированию, но если глюкоза проходит через дальнейшее ферментативное расщепление, то дезоксиглюкоза остается во внутриклеточном пространстве. Опухолевая клетка характеризуется повышенным употреблением глюкозы и, таким образом, больше поглощает глюкозу и дезоксиглюкозу, чем нормальная клетка [58]. Однако [¹⁸F]-ФДГ не является специфическим маркером опухолевых клеток, а только указывает на клетки с повышенным метаболизмом глюкозы. Количественное измерение концентрации фтора-18 в тканях позволяет получить наиболее часто использующийся в клинической практике стандартизированный уровень накопления (СУН), сравнимая интенсивность поглощения фтора-18 тканями надпочечника со средним уровнем в других тканях. СУН используется для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных образований надпочечников. [¹⁸F]-ФДГ ПЭТ имеет высокую чувствительность в определении метаболических изменений, но его пространственное разрешение низкое. Решение заключается в объединении ПЭТ и КТ, позволяющем одновременно получать данные двух аппаратов. На практике за один час до проведения

ПЭТ-КТ внутривенно вводят [¹⁸F]-ФДГ, после окончания обработки данных изображения могут быть просмотрены отдельно или после слияния [59].

Другие методы визуализации надпочечников (например, с использованием метомидата [60, 61]) широко недоступны в клинической практике и не будут обсуждаться в данном руководстве.

3. Методы

3.1. Руководящая рабочая группа

Данное практическое руководство было разработано Европейским обществом эндокринологов (ESE) совместно с Европейской группой исследования опухолей надпочечников (ENSAT) при поддержке Датского института улучшения качества в здравоохранении (СВО). Руководители рабочей группы Martin Fassnacht (клиническое направление) и Olaf Dekkers (методология) были назначены Европейским обществом эндокринологов. Активно принимали участие: Wiebke Arlt (Великобритания), Irina Bancos (США), John Newell-Price (Великобритания), Antoine Tabarin (Франция), Massimo Terzolo (Италия), Stylianos Tsagarakis (Греция), радиолог Anju Sahdev (Великобритания), эндокринный хирург Henning Dralle (Германия).

3.2. Целевая аудитория

Практическое руководство было разработано для врачей, работающих с пациентами с инциденталомами надпочечников: эндокринологов, радиологов, хирургов и терапевтов. Кроме того, практическое руководство может послужить основой информационной брошюры для пациентов.

3.3. Цель

Главной целью данного руководства является предоставление врачам практических рекомендаций для ведения пациентов с инциденталомами надпочечников.

3.4. Методика создания руководства

Использованные при создании данного руководства методы были

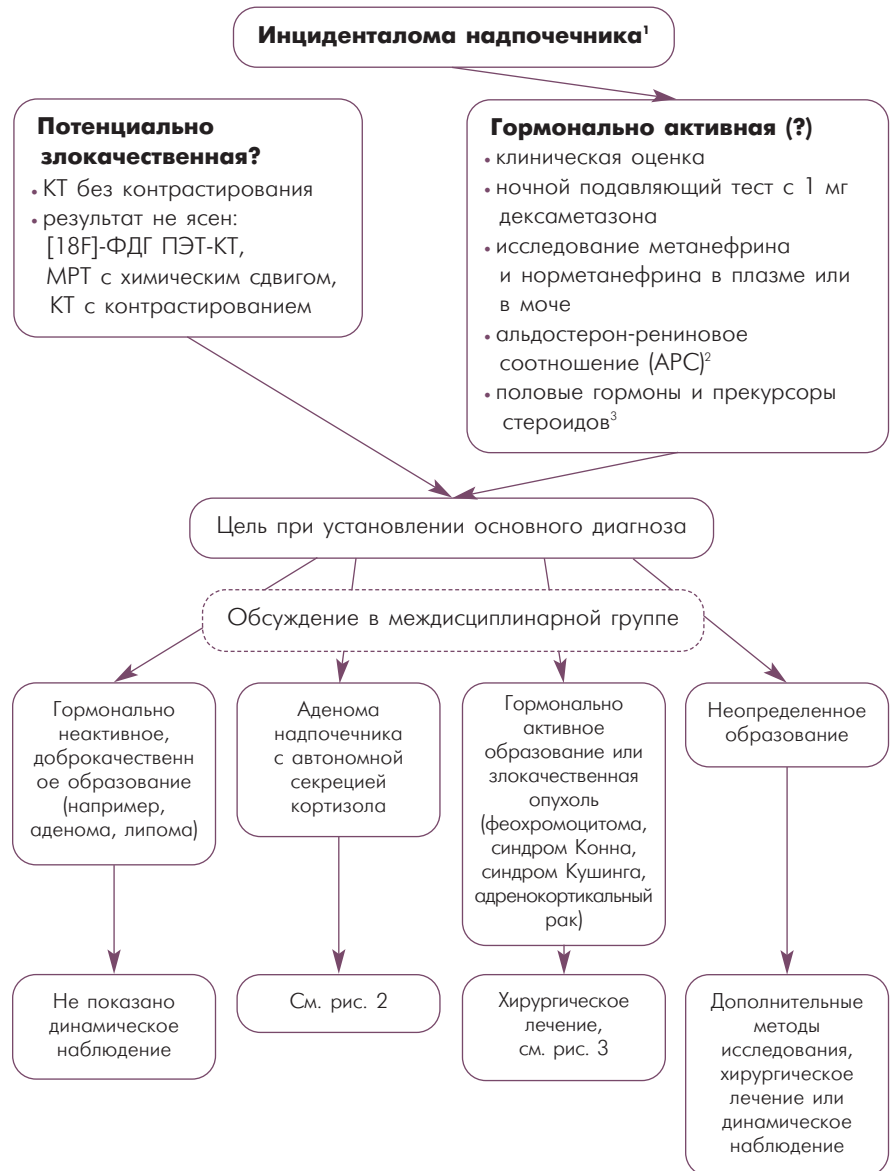


Рис. 1. Схема ведения пациентов с инциденталомами надпочечников

¹ Для пациентов с наличием злокачественной опухоли вненадпочечниковой локализации в анамнезе см. раздел 4.6.4.

² Только для пациентов с сопутствующей гипертензией и/или гипокалиемией.

³ Только для пациентов с подозрением на аденокортикальный рак по данным клинической картины или методов визуализации

описаны ранее [64]. Вкратце, руководство разработано на основе принципов системы классификации и оценки качества рекомендаций (GRADE), систематического подхода для обзора доказательств и классификации рекомендации. Первым этапом было формулирование клинических вопросов (см. главу 3.5), вторым — систематический обзор литературы (см. главу 3.6). После включения в анализ соответствующих исследований мы оценили среднестатистический результат для отдельно взя-

тых исходов (по возможности) и ранжировали качество доказательств: слишком низкое (+000), низкое (++00), среднее (+++0) или сильное (++++).

Нижеперечисленные факторы были учтены в формировании окончательного варианта рекомендаций: а) качество доказательств; б) соотношение желаемых и нежелательных исходов; в) значимость и предпочтения (предпочтения пациента, цели в отношении здоровья, затраты, простота внедрения и др.) [65–67]. Рекомендации

сформулированы следующим образом: рекомендовано (сильная рекомендация) или предложено (слабая рекомендация).

3.5. Описание поиска и выбора литературы

Поиск литературы в электронных медицинских базах данных был осуществлен отдельно по каждой из 4 поставленных клинических задач:

- 1) оценка злокачественного потенциала;
- 2) определение гормональной активности, а также ассоциированных с мягким избытком глюкокортикостероидов метаболического, сердечно-сосудистого и остеопоротического рисков;
- 3) выбор между малоинвазивным лапароскопическим вмешательством и операцией открытым доступом при неметастатических злокачественных поражениях надпочечников;
- 4) оптимальная тактика динамического наблюдения потенциально доброкачественных образований.

К сведению, методика поиска по первому вопросу (определение риска злокачественности) отличалась, так как выбор исследований и поиск доказательств был выполнен в рамках систематического обзора и метаанализ был опубликован отдельно от данного руководства. В итоге было включено 37 исследований по клиническому вопросу № 1, 12 исследований по вопросу гормональной активности, 4 — по терапевтическому подходу при субклиническом гиперкортицизме, 4 исследования по вопросу № 3 (хирургическое лечение) и 10 исследований и 1 систематический обзор по вопросу № 4 (динамическое наблюдение).

4. Рекомендации и их обоснование

4.1. Основные примечания

Ведущая часть практического руководства посвящена ведению пациентов с инциденталомы надпочечников (см. **Р. 2.1**) (**рис. 1**). Отдельные ситуации обсуждены дополнительно: двухсторонние

образования надпочечников (**Р. 4.6.1**), инциденталомы в молодом, пожилом возрасте, у тяжелых больных (**Р. 4.6.2**), а также образования надпочечников, выявленные при обследовании по поводу злокачественной опухоли вненадпочечниковой локализации (**Р. 4.6.3**).

Р. 1.1. Мы рекомендуем обсуждение пациентов с инциденталомы надпочечников в рамках мультидисциплинарной экспертной группы, если присутствует минимум один из нижеперечисленных критериев:

- при визуализации нельзя исключить злокачественность;
- есть данные о гормональной активности (включая автономную секрецию кортизола);
- достоверный рост опухоли за время динамического наблюдения;
- показано хирургическое вмешательство.

Обоснование

Несмотря на то что в идеале ведение всех пациентов с инциденталомы надпочечников должно осуществляться экспертной междисциплинарной группой, в условиях большинства лечебных учреждений это недостижимо. Несмотря на недостаток неоспоримых доказательств, мы сформировали подгруппы пациентов, для которых в наибольшей мере была бы полезна командная междисциплинарная дискуссия. В такую команду должны входить по меньшей мере радиолог, эндокринолог и хирург со значительным опытом работы с пациентами с опухолями надпочечников. Кроме того, эта команда должна иметь связь с анестезиологом и эндокринологом-патологом, которые также имеют опыт работы с образованиями надпочечников. Настоятельно рекомендуется использование стандартизированных патолого-анатомических отчетов.

Имеется достаточное количество данных о том, что больший объем хирургического вмешательства ассоциирован с лучшим исходом, однако в настоящее время не установлено конкретное количе-

ство операций в год, приводящих к благоприятному исходу [73, 81–83].

4.2. Оценка злокачественного потенциала

Р. 2.1. Мы рекомендуем исключить злокачественность образования при первичном выявлении инциденталомы надпочечника.

Обоснование

Чрезвычайно важно знать, является ли опухолевое образование доброкачественным или злокачественным, независимо от гормональной активности. Злокачественная патология может потребовать ургентного хирургического вмешательства и дополнительную терапию, а промедление может привести к неблагоприятному исходу.

Р. 2.2. Мы рекомендуем проводить визуализацию всех инциденталом надпочечников для определения признаков доброкачественности: гомогенности и высокого содержания жиров (+ООО). Для этой цели мы прежде всего рекомендуем использовать компьютерную томографию (КТ) без контрастирования. (+ООО).

Р. 2.3. Мы предлагаем не использовать дополнительные методы визуализации, если по данным КТ без контрастирования образование плотностью менее 10 единиц Хаунсфильда (HU), гомогенное и размерами менее 4 см.

Обоснование

У пациентов с отсутствием злокачественной опухоли вненадпочечниковой локализации в анамнезе инциденталомы надпочечников чаще всего оказываются доброкачественными. Ценность КТ без контрастирования заключается в определении плотности ткани. Доброкачественные образования, такие как аденомы, богатые липидами, миелолипиды, однородные кисты, заполненные жидкостью, и другие мягкотканые образования (ганглионевромы, некоторые шванномы), имеют низкую плотность, не превышающую 10 HU. Основываясь на систематических обзорах и метаанализах [68], среди пациентов без злокачественных

Таблица 3. Критерии доброкачественности опухоли надпочечника при визуализации¹

Методы	Критерии
КТ без контрастирования	< 10 НУ
МРТ с химическим сдвигом ²	Потеря интенсивности сигнала при визуализации в противофазу характерна для аденом с высоким содержанием жиров.
КТ с контрастированием ^{2,3}	Абсолютный коэффициент вымывания более 60 %; относительный коэффициент вымывания более 40 %
[¹⁸ F]-ФДГ ПЭТ ²	Отсутствие поглощения ФДГ или поглощение ниже, чем в печени ⁴

¹ Эти критерии применимы только в случае гомогенного по структуре образования, имеющего другие четкие признаки доброкачественности, например миелолипомы. Гомогенным образованием считается очаг однородной плотности или интенсивности сигнала по всей поверхности. Исследуемая зона интереса (ROI) должна включать не менее 75 % очага поражения. Негомогенные образования не следует обследовать с помощью МРТ или КТ с контрастированием.
² МРТ, КТ с контрастированием и [¹⁸F]-ФДГ ПЭТ имеют слабую доказательную базу, и не существует исследований, сравнивающих между собой методы второй линии. Следовательно, в данном практическом руководстве рекомендуется КТ без контрастирования как метод выбора при визуализации надпочечников.
³ Не существуют четких сведений о наилучшем временном интервале для определения отсроченного вымывания контрастного вещества. Рекомендованным интервалом является 10 или 15 минут.
⁴ Истинно злокачественные образования (например, метастазы рака почек или низкодифференцированная лимфома) могут быть ФДГ-отрицательными.

образований в анамнезе плотность опухоли надпочечника не более 10 НУ при КТ без контрастирования была обнаружена только среди пациентов с доброкачественной патологией, в то время как среди пациентов со злокачественной опухолью вненадпочечниковой локализации в 7 % случаев образования плотностью не более 10 НУ оказывались злокачественными.

Подобно КТ, результаты МРТ с химическим сдвигом изображений основаны на липидной составляющей опухолевых тканей [84, 85]. В отличие от КТ (или ФДГ-ПЭТ), МРТ позволяет избежать ионизирующей радиации и сопутствующего риска для пациента. Однако количественная оценка потерь интенсивности сигнала недостаточно хорошо стандартизирована в различных исследованиях, и поэтому доказательная база по МРТ в диагностике злокачественных новообразований слишком мала для того, чтобы давать сильную рекомендацию. Более того, интерпретация данных МРТ в большей степени зависит от компетентности радиолога, чем данных КТ.

В заключение, несмотря на ограниченную доказательную базу, комиссия не считает необходимым рекомендовать дополнительную визуализацию надпочечников в случаях наличия образований с доброкачественными характеристиками по КТ и размером менее 4 см, особенно если дополнительная визуализация несет риск получения ложноположительных результатов и психологические и финансовые осложнения для пациентов и системы здравоохранения. Мы

признаем, что пограничное значение 4 см основано на малом количестве клинических исследований, но комиссия считает необходимым дать четкие рекомендации, основанные на клиническом опыте.

МРТ с химическим сдвигом имеет еще более слабую доказательную базу, как метода визуализации для исключения злокачественности, поэтому должна использоваться только в случаях, когда применение КТ нежелательно (дети, беременные). Однако если МРТ с химическим сдвигом уже выполнена и результаты однозначны, междисциплинарная экспертная команда может считать это достаточным в индивидуальных случаях.

Р. 2.4. Если по данным КТ без контрастирования образование надпочечника сомнительное и данные гормонального анализа не выявили клинически значимой гормональной активности, в мультидисциплинарной экспертной группе должны быть рассмотрены три варианта дальнейшей тактики ведения:

- 1) использование другого метода визуализации в ближайшее время;
- 2) проведение КТ без контрастирования или МРТ надпочечников через 6–12 мес. или
- 3) хирургическое лечение без дальнейшего отлагательства.

Обоснование

Данных о целенаправленном изучении методов визуализации второй или третьей линии у пациентов с неопределенными образованиями надпочечников очень мало

(см. Р. 4.1 и [68] для более подробной информации). Однако члены комиссии посчитали важным предоставить рекомендации для ежедневной клинической практики (табл. 3). Хотя согласие не достигнуто, было принято решение об индивидуальном подходе и обсуждении случаев в мультидисциплинарной команде.

Преимущества и ограничения МРТ с химическим сдвигом уже обсуждены в Р. 2.3.

Данные по вымыванию контраста при КТ очень ограничены и имеют низкое качество доказательности по результатам клинических исследований [68]. Несмотря на то что определение вымывания контрастного препарата по данным КТ широко распространено, протоколы исследований существенно различаются, не позволяя сравнивать их результаты. Более того, метаанализ выявил только одно подходящее исследование, в котором сообщается о результатах вымывания контрастного вещества при КТ, проведенного у пациентов без злокачественной патологии вненадпочечниковой локализации.

Преимущество ФДГ-ПЭТ/КТ заключается в достаточно низком риске ложноотрицательных результатов, которые случаются главным образом у небольшого числа пациентов со злокачественной опухолью вненадпочечниковой локализации с низким поглощением [86–89]. Однако данная процедура дорогостояща, не всегда доступна и следует иметь в виду, что некоторые доброкачественные опухоли надпочечников (в том числе гормонально актив-

ные аденомы и доброкачественные феохромоцитомы) могут быть ФДГ-позитивными [89, 90].

Пациентов, имеющих неясные результаты по данным КТ без контрастирования, рекомендована дальнейшая визуализация с помощью одного из вышеописанных методов. Из-за недостатка доказательств и исследований с прямым сравнением рабочая группа не смогла достоверно судить о преимуществах одного метода над другим. Пациентам, не имеющим явных подозрений на злокачественность, и пожилым следует проводить повторную визуализацию через 6–12 месяцев после первого сканирования. Необходимость последующей визуализации через 6–12 месяцев основана на принципе, что рост первичного злокачественного образования надпочечника или метастазов адренокортикального рака наблюдается именно за этот период; отсутствие роста может косвенно свидетельствовать о доброкачественном характере образования. Точное время проведения повторной визуализации должно быть определено индивидуально. В случае низкой вероятности наличия злокачественной опухоли повторное исследование рекомендовано через 12 месяцев. Не существует опубликованных и общепринятых пороговых значений размеров и объема или доказательной базы, подтверждающей начало роста, подозрительного для малигнизации. Экспертная комиссия предполагает, что увеличение наибольшего диаметра опухоли более чем на 20 % и по меньшей мере на 5 мм в диаметре может быть расценено как подозрительное.

Р. 2.5. Мы рекомендуем не использовать биопсию как метод диагностики у пациентов с образованиями надпочечников, кроме случаев наличия злокачественной опухоли вненадпочечниковой локализации в анамнезе (см. **Р. 6.3.5**).

Обоснование

Биопсия надпочечников имеет ограниченную роль в диагностике образований надпочечников, в основном применяется при наличии

злокачественных образований вненадпочечниковой локализации, лимфомах, инфильтративных или инфекционных поражений. И даже в таких ситуациях биопсия надпочечников должна выполняться опытным радиологом и только в случае изменения тактики ведения пациента после получения результатов. Мы категорически против биопсии образования надпочечника, если есть подозрение на адренокортикальный рак, так как биопсия в таком случае увеличивает риск диссеминации опухоли, что усложняет полное удаление опухоли (однако такой риск крайне низок [91]). Единственным исключением являются неоперабельные опухоли, в случае которых необходимо формальное подтверждение диагноза для уточнения тактики онкологического лечения или в рамках клинического исследования.

4.3. Оценка гормональной активности

Р. 3.1. Мы рекомендуем тщательное обследование всех пациентов с инциденталомиями надпочечников, включая клиническую оценку симптомов и признаков гормональной активности.

Обоснование

Все пациенты должны пройти тщательное обследование со сбором подробного анамнеза и объективным осмотром. В отношении клинической оценки и последующих диагностических процедур при синдроме Кушинга, первичном альдостеронизме и феохромоцитоме мы ссылаемся на рекомендации других ассоциаций [62, 63, 92]. Быстрое развитие гирсутизма или вирилизация является клиническими признаками андрогенпродуцирующей опухоли и требует оценки уровня тестостерона и предшественников андрогенов, тогда как недавнее появление гинекомастии должно послужить поводом для измерения уровня эстрадиола [93–96] (см. также раздел **Р. 3.10**).

Р. 3.2. Мы рекомендуем проведение ночного подавляющего теста с 1 мг дексаметазона всем па-

циентам с инциденталомиями надпочечников для исключения гиперсекреции кортизола (++).

Р. 3.3. Мы предлагаем интерпретировать результаты ночного подавляющего теста с 1 мг дексаметазона как непрерывную, а не категориальную (да/нет) переменную (+++). Однако мы рекомендуем использование уровня кортизола ≤ 50 нмоль/л ($\leq 1,8$ мг/дл) после приема 1 мг дексаметазона в качестве диагностического критерия для исключения автономной секреции кортизола (+++).

Р. 3.4. Мы предлагаем рассмотреть уровень кортизола от 51 до 138 нмоль/л (1,9–5,0 мг/дл) после приема 1 мг дексаметазона как возможный признак автономной продукции кортизола, а уровень кортизола выше 138 нмоль/л (выше 5 мг/дл) — доказательство автономной секреции кортизола. Может потребоваться проведение дополнительных биохимических тестов для подтверждения автономной продукции кортизола (**рис. 2**). Однако в клинической практике наличие потенциально ассоциированных с избыточной секрецией кортизола заболеваний и возраст пациента имеют наибольшее значение (**табл. 2, рис. 2**).

Обоснование

Для исключения гиперкортизолемии или выявления так называемого субклинического гиперкортицизма используются различные диагностические алгоритмы, однако в литературе нет прямых сравнительных исследований для оценки их диагностической значимости (см. **Р. 4.2.1**). Тем не менее рабочая группа рекомендует применять ночной подавляющий тест с 1 мг дексаметазона, опираясь на патофизиологические механизмы, простоту проведения и тот факт, что тест был включен в диагностические алгоритмы большинства исследований. Важно учитывать препараты или состояния, которые могут повлиять на результат теста. В опубликованных практических руководствах и обзорах рекомендованы различные пороговые значения [5, 8, 9, 10]. В некоторых исследованиях

использовался уровень кортизола в сыворотке крови после ночного подавляющего теста с 1 мг дексаметазона между 50 и 138 нмоль/л и/или требовались дополнительные исследования для постановки диагноза «автономная секреция кортизола». Однако ни один из дополнительных тестов не был достаточно убедительным для выбора его в качестве диагностического критерия. Дискуссия на тему порогового значения кортизола обоснована биологическим механизмом формирования секретирующей опухоли, при котором не существует четкой грани между гормонально неактивным образованием и продуцирующей кортизол опухолью. Значение, не превышающее 50 нмоль/л ($\leq 1,8$ мг/дл), можно считать оптимальным для исключения гиперкортизолеми. Данное пороговое значение подтверждается исследованиями, свидетельствующими, что у пациентов со значением кортизола в сыворотке выше 50 нмоль/л ($> 1,8$ мг/дл) после ночного подавляющего теста с 1 мг дексаметазона наблюдается повышенная заболеваемость и смертность [130, 131]. Поскольку вероятность клинически значимого повышения уровня кортизола возрастает с повышением его уровня в сыворотке после ночного подавляющего теста и учитывая то, что принцип дексаметазонового теста основан на фармакологическом подавлении секреции АКГГ, мы предлагаем использовать терминологию, базирующуюся на биохимических показателях.

Для пациентов без явного синдрома Кушинга и уровнем кортизола в сыворотке после ночного подавляющего теста между 51 и 138 нмоль/л мы предлагаем использовать термин «возможная автономная секреция кортизола», для более высоких значений — термин «автономная продукция кортизола». Однако в клинической практике наибольшее значение имеет наличие потенциально ассоциированных с гиперкортицизмом сопутствующих состояний и возраст пациента (табл. 2, рис. 2). Большинство членов груп-



Рис. 2. Диагностика и ведение пациентов с автономной секрецией кортизола и инциденталомы надпочечников

¹ Большинство, но не все, члены рабочей группы предпочитают применять дополнительные биохимические тесты для определения степени секреции кортизола. Пациентам с сопутствующими заболеваниями предлагается измерять уровень АКГГ в плазме и повторно проводить ночной подавляющий тест с 1 мг дексаметазона через 3–12 месяцев.

² Предлагается применение дополнительных биохимических тестов для более точного определения степени секреции кортизола: АКГГ в плазме, экскреция кортизола в суточной моче (и/или кортизол в слюне в поздние вечерние часы) и повторное проведение ночного подавляющего теста с 1 мг дексаметазона через 3–12 мес.

³ См. табл. 2 для просмотра ассоциированных с гиперпродукцией кортизола заболеваний.

⁴ Выбор хирургического лечения всегда должен быть основан на индивидуальном подходе.

⁵ Необходимость динамического наблюдения у эндокринолога в течение 2–4 лет.

пы (но не все) сочли необходимым проведение дополнительных биохимических тестов для подтверждения автономной секреции кортизола и оценки степени гиперпродукции кортизола. Очевидно, что использование нескольких тестов повышает вероятность получения хотя бы одного ложноположительного результата. Тем не менее рекомендуется исследование АКГГ в плазме в утреннее время суток и повторное проведение ночного подавляющего теста с 1 мг дексаметазона через 3–12 месяцев у всех пациентов с вероятной автономной секрецией кортизола и наличием сопутствующих заболеваний. У пациентов с автономной секрецией кортизола мы предлагаем дополнительное исследование экскреции кортизола в суточной моче и/или в слюне в поздние вечерние часы (несмотря на то что некоторые исследования показали низкий уровень клинической значимости этих тестов у пациентов с инциденталомы).

Принимая во внимание общее представление о АКГГ-независимом характере автономной секреции кортизола, можно считать оправданным применение больших доз дексаметазона (3 мг, 2 x 2 мг или 8 мг) в качестве дополнительного теста.

Р. 3.5. Мы рекомендуем не рассматривать автономную секрецию кортизола как состояние с высоким риском развития манифестного синдрома Кушинга (++00).

Обоснование

Данные клинических исследований по динамическому наблюдению пациентов с инциденталомы надпочечников единогласно показали низкий процент (менее 1 %) развития манифестного синдрома Кушинга при выявленной автономной секреции кортизола [1–3, 20, 22–25].

Р. 3.6. Мы рекомендуем проводить скрининг пациентов с вероятной и явной автономной секрецией кортизола на предмет нали-

чия артериальной гипертензии и сахарного диабета 2 типа (+ООО).

Обоснование

Данные клинических исследований продемонстрировали взаимосвязь между избыточной продукцией кортизола, артериальной гипертензией и гипергликемией [23, 31–39]. Взаимосвязь с дислипидемией менее доказана, однако биологически обоснована. Существуют также доказательства о повышенных сердечно-сосудистых рисках и смертности у пациентов с избыточной продукцией кортизола [72, 73]. Исходя из вышесказанного, рабочая группа рекомендует проводить скрининг для исключения вышеупомянутых состояний и лечение согласно современным практическим руководствам.

Р. 3.7. Мы рекомендуем проводить скрининг пациентов с автономной секрецией кортизола на предмет бессимптомных переломов позвонков (+ООО).

Обоснование

Несколько исследований, проведенных в основном одной исследовательской группой, показали связь между автономной продукцией кортизола и повышенным риском переломов позвонков [41–46]. Несмотря на то что большинство переломов были бессимптомными, группа предлагает скрининг пациентов с автономной секрецией кортизола для выявления переломов позвонков по меньшей мере один раз на момент установления диагноза. Скрининг можно осуществить путем повторной оценки имеющихся изображений (предпочтительнее КТ) или обычного рентгеновского снимка. Группа не достигла консенсуса в отношении рекомендаций по оценке минеральной плотности костной ткани с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДЭРА). При наличии остеопороза следует начать лечение. Если нет другой возможной причины наличия остеопороза, можно рассмотреть удаление аденомы надпочечника (см. Р. 3.8).

Р. 3.8. Мы предлагаем использовать индивидуальный подход при рассмотрении хирургического метода лечения у пациентов с автономной секрецией кортизола вследствие наличия доброкачественного образования надпочечника и потенциально ассоциированных с избыточной продукцией кортизола сопутствующих заболеваний (+ООО). Следует принимать во внимание возраст пациента, степень гиперсекреции кортизола, общее состояние, наличие сопутствующих заболеваний и желание пациента. У всех пациентов, направленных на хирургическое лечение, должен быть подтвержден АКТГ-независимый характер гиперпродукции кортизола.

Обоснование

В связи со скудными данными литературы, в особенности недостатком рандомизированных клинических исследований высокого качества, рабочая группа не пришла к консенсусу относительно показаний для хирургического лечения в случае автономной секреции кортизола. Принимая во внимание данные об улучшении течения артериальной гипертензии, гипергликемии и дислипидемии после оперативного вмешательства, следует учитывать, что они основаны на доказательствах низкого качества. Кроме того, нет данных о клинически значимых конечных точках, таких как смертность или сердечно-сосудистые катастрофы. Следовательно, решение вопроса о проведении хирургического вмешательства должно быть принято в индивидуальном порядке с учетом возраста, длительности, тяжести и степени компенсации сопутствующих заболеваний, а также наличия и объема поражения органов-мишеней. В связи с отсутствием уверенности о нормализации или улучшении состояния пациента после хирургического лечения, внутри рабочей группы не было достигнуто договоренности в отношении оптимального ведения таких пациентов. В конечном итоге рабочая группа сочла показанием для хирургического лечения уровень кортизола после ноч-

ного подавляющего теста выше 138 нмоль/л (> 5 мг/дл) и наличие как минимум двух сопутствующих состояний, потенциально ассоциированных с избыточной продукцией кортизола (сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертензия, ожирение, остеопороз), среди которых хотя бы одно плохо контролируется согласно клиническим тестам. Наоборот, при уровне кортизола после ночного подавляющего теста менее 138 нмоль/л (< 5 мг/дл) и отсутствии сопутствующих заболеваний хирургическое лечение не показано. Однако некоторые члены рабочей группы выступают за более активный подход, например за рассмотрение хирургического лечения в случае молодых пациентов с автономной секрецией кортизола и меньшим количеством сопутствующих заболеваний, потенциально связанных с избыточной продукцией кортизола, даже если они компенсированы на фоне медикаментозного лечения.

Тем не менее консенсус был достигнут относительно того, что в случае решения в пользу хирургического лечения в связи с автономной секрецией кортизола АКТГ-независимый характер гиперкортицизма должен быть доказан с помощью подавленного или минимального уровня базального АКТГ в плазме крови в утреннее время суток.

Р. 3.9. Мы рекомендуем исследовать свободные метанефрин и норметанефрин в плазме крови или фракционированные метанефрин и норметанефрин в суточной моче для исключения феохромоцитомы.

Обоснование

Для подробной информации мы предлагаем обратиться к практическим руководствам других обществ (например, [63]). Стоит отметить, что существуют субклинические варианты феохромоцитомы [97–99], которые могут вызвать нестабильную гемодинамику во время операции [100]. Соответственно, метанефрин и норметанефрин должны быть исследованы даже в случае отсутствия

артериальной гипертензии. При пограничных значениях метанефрина и норметанефрина и образованиях неопределенной природы при визуализации, должна быть рассмотрена вероятность наличия феохромоцитомы.

В случае наличия образования надпочечника, соответствующего аденоме по радиологическим характеристикам, вероятность наличия феохромоцитомы крайне мала [102, 103]. Следовательно, нецелесообразно исследовать метанефрин и норметанефрин у пациентов с очевидными признаками аденомы надпочечника. Однако подтверждающих это утверждение данных недостаточно.

Р. 3.10. У пациентов с артериальной гипертензией или необъяснимой гипокалиемией мы рекомендуем исследовать альдостерон-рениновое соотношение (АРС) для исключения первичного гиперальдостеронизма.

Обоснование

Для получения подробной информации мы предлагаем обратиться к практическим руководствам других сообществ (например, [92]).

Р. 3.11. Мы предлагаем исследование половых гормонов и стероидных предшественников у пациентов с клиническими/радиологическими проявлениями адренокортикального рака.

Обоснование

Адренокортикальный рак более чем в половине случаев ассоциирован с повышенным уровнем половых гормонов и стероидных предшественников [95, 96, 103–105]. Экспертная группа не рекомендует измерение этих гормонов у пациентов с инциденталомы надпочечников на регулярной основе, но в случае неопределенного путем визуализации образования надпочечника или наличия клинических признаков избыточной продукции андрогенов, значительное увеличение уровня половых гормонов или стероидных предшественников может четко указывать на адренокортикальный рак. Таким образом, исследование сывороточного ДГЭА-С, андрос-

тендиона, 17-гидроксипрогестерона, а также тестостерона у женщин и эстрадиола у мужчин и женщин в постменопаузе может подтвердить адренокортикальный рак. Однако экспертная группа признает, что данное предположение имеет очень низкий уровень доказательности [95, 104]. Новым перспективным методом для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных опухолей является стероидный профиль суточной мочи, измеренный с помощью метода газовой хроматографии — массовой спектрометрии (GC-MS) или жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией (LC-MS) [105, 106].

4.4. Хирургическое лечение

Р. 4.1. Мы рекомендуем адреналэктомию в качестве стандарта лечения пациентов с односторонними опухолями надпочечников с клинически значимой гормональной активностью.

Обоснование

Согласно нескольким другим практическим руководствам, существует согласованное мнение о том, что образования надпочечников, вызывающие клинически значимый избыток гормонов (например, первичный гиперальдостеронизм, синдром Кушинга или феохромоцитомы), должны быть удалены хирургическим путем [30, 63, 92]. Рабочая группа практического руководства убеждена, что при наличии этих образований должны применяться те же правила относительно хирургического подхода, что при гормонально неактивных опухолях (см. ниже).

Р. 4.2. Мы рекомендуем не прибегать к хирургическому лечению у пациентов с бессимптомными, гормонально неактивными односторонними образованиями надпочечников и явными признаками доброкачественности по данным методов визуализации (+000).

Обоснование

Большинство инциденталом надпочечников являются доброкачественными гормонально неактив-

ными образованиями (например, аденомы, миелолипомы), не причиняющими вреда. Вследствие этого существует консенсус о том, что большинство таких образований надпочечников не нуждаются в хирургическом вмешательстве. Рабочая группа определила два критерия для определения одностороннего поражения надпочечников как неопасное: (1) характеристики при визуализации, указывающие на доброкачественное поражение (см. **Р. 4.2, табл. 3**); (2) отсутствие гормональной активности (см. **Р. 4.3**).

Группа обсудила вопрос о том, должно ли быть определенное пороговое значение размера опухоли критерием для рассмотрения оперативного лечения. Был достигнут консенсус в отношении того, что опухоль диаметром не более 4 см с признаками доброкачественности по данным визуализации не требует хирургического вмешательства, принимая произвольность данного порогового значения. Однако в связи с отсутствием достаточного количества данных динамического наблюдения за доброкачественными инциденталомы надпочечников большого размера члены рабочей группы разделились относительно мнений о тактике в отношении опухолей надпочечников большого размера. Один из подходов предполагает оценку исключительно радиологических характеристик при определении доброкачественности образования вне зависимости от размеров опухоли.

Согласно другому, из-за неуверенности клинициста или пациента относительно увеличения вероятности злокачественности опухоли при увеличении ее размера, хирургическое лечение может быть рассмотрено в случае крупных образований (например, более 4 см), даже если визуальные характеристики предполагают доброкачественный характер. Последний подход является более индивидуальным. Мы голосовали против определенного порогового значения, указывающего на необходимость оперативного лечения. Однако мы признаем, что при боль-

шом размере опухоли пациенты и врачи могут испытывать нарастающую тревожность, что опять-таки подтверждает необходимость индивидуального подхода.

Р. 4.3. Мы предлагаем проводить лапароскопическую адреналэктомию пациентам с гормонально неактивными односторонними образованиями надпочечников с радиологическими признаками злокачественности и диаметром не более 6 см, но с отсутствием признаков локальной инвазии опухоли (+000).

Р. 4.4. Мы рекомендуем проводить адреналэктомию с открытым доступом у пациентов с образованиями надпочечников с радиологическими признаками злокачественности и признаками локальной инвазии опухоли (+000).

Р. 4.5. Мы рекомендуем применение индивидуального подхода для пациентов, не соответствующих вышеуказанным критериям (+000).

Обоснование

Наибольшую опасность в случае односторонних с признаками злокачественности образований надпочечников представляет адренокортикальный рак. В случае адренокортикального рака без метастазов хирургический метод является единственным безальтернативным способом лечения. Тем не менее важным является уровень компетентности оперирующего хирурга. Несмотря на то что мы не можем определить количество операций в год, мы не сомневаемся, что опыт хирурга находится в прямой зависимости с наилучшим исходом. Существуют девять когортных исследований по адренокортикальному раку, сравнивающих открытый доступ при адреналэктомии с лапароскопическим, с участием в каждой группе по 10 пациентов [72–80], однако эти исследования были приостановлены в связи с методологическими ошибками, так как ни одна группа не была рандомизирована.

Тем не менее, опираясь на имеющиеся данные и клинический опыт, рабочая группа рассмотрела

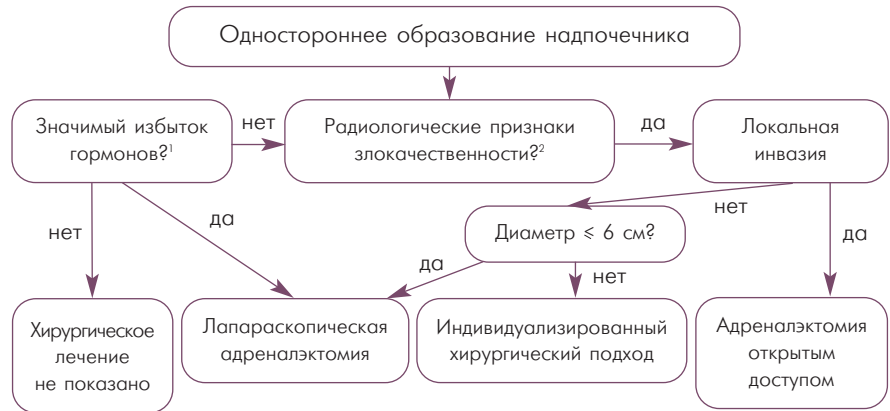


Рис. 3. Схема ведения инциденталом надпочечников у пациентов, направленных на хирургическое лечение

¹ Автономная секреция кортизола по умолчанию не является клинически значимой (см. раздел 5.3)

² В случае образования с доброкачественными характеристиками и при размере опухоли менее 4 см в индивидуальных случаях хирургическое лечение также может быть рассмотрено (см. текст).

возможность проведения лапароскопической адреналэктомии при образованиях надпочечников с признаками злокачественности при условии отсутствия локальной инвазии. Для лапароскопического подхода группа условно выбрала пограничным значением размер опухоли не более 6 см (рис. 3), так как принято считать, что при таком размере возможно проведение лапароскопической адреналэктомии без разрыва капсулы опухоли (как основной причины рецидива) и является предпочтительным для пациента (например, менее выраженный болевой синдром, короткий период госпитализации). В случае возникновения риска разрыва капсулы опухоли во время операции необходимо перейти к открытому доступу. Мы признаем, что пограничное значение 6 см для выбора доступа адреналэктомии не имеет хорошей доказательной базы, но отмечаем, что лапароскопическая адреналэктомия при размере опухоли менее 6 см используется в большинстве клинических центров. Таким образом, данное пограничное значение означает, что во всех случаях при размере опухоли менее 6 см должна проводиться лапароскопическая адреналэктомия, и, наоборот, при размере более 6 см должен быть выбран открытый доступ. Мы убеждены, что в большинстве случаев необходим индивидуальный подход для вы-

бора оптимального метода хирургического лечения. Это также справедливо для пациентов, которые не попадают ни в одну из вышеперечисленных категорий в Р. 4.2–4.4.

Не существует достаточного количества опубликованных данных о подходе к пациентам с адренокортикальным раком третьей степени (локальная инвазия, метастазы в лимфоузлы или опухоль тромбоз нижней полой или почечной вен). Рабочая группа открыто единогласно поддерживает адреналэктомию открытым доступом в качестве стандартной процедуры при такой стадии заболевания.

Р. 4.6. Мы рекомендуем применение глюкокортикостероидов в хирургических стрессовых дозах у пациентов во время оперативного лечения по поводу опухоли надпочечника при наличии доказательств вероятной или явной автономной секреции кортизола (+000).

Обоснование

Автономная секреция кортизола может привести к развитию надпочечниковой недостаточности после удаления опухоли (в том числе у пациентов с не полностью подавленным уровнем АКТТ [107]). Следовательно, группа единогласно выступает за назначение глюкокортикостероидов до и после операции, предпочтительнее гид-

рокортизона, пациентам с опухолью надпочечника и данными о вероятной автономной секреции кортизола (кортизол после ночного подавляющего теста выше 50 нмоль/л (> 1,8 мг/дл)) даже при отсутствии клинических признаков гиперкортицизма. Предложение о назначении стрессовых доз глюкокортикостероидов было недавно опубликовано в международном практическом руководстве [108].

4.5. Динамическое наблюдение пациентов, которым не показано оперативное вмешательство

Р. 5.1. Мы предлагаем отказаться от дальнейшей визуализации надпочечников у пациентов, находящихся под динамическим наблюдением по поводу опухоли надпочечника менее 4 см и явными радиологическими признаками доброкачественности (+ООО).

Обоснование

Среди более чем 2300 пациентов, включенных в опубликованные наблюдательные исследования [3, 9], ни у одного не выявлены признаки малигнизации инциденталомы надпочечников, имеющей типичные черты аденомы при первичной визуализации. Таким образом, рабочая группа выступает против повторной визуализации изначально подтвержденной доброкачественной аденомы. Однако в прошлом многим пациентам с образованиями надпочечника более 4 см была проведена адреналэктомиа, и данные о динамическом наблюдении больших инциденталом надпочечников скудные. Исходя из этого, некоторые члены рабочей группы поддерживают повторную визуализацию (КТ без контрастирования или МРТ) через 6–12 месяцев в случае размера образования более 4 см.

Р. 5.2. Мы предлагаем повторное КТ без контрастирования или МРТ через 6–12 месяцев у пациентов с опухолями надпочечников с неопределенными радиологическими признаками и не направленными на хирургическое лечение для исключения значительного

роста (+ООО). Мы предлагаем резекцию опухоли, если через 6–12 месяцев рост образования составил более 20 % (в дополнение — увеличение опухоли в максимальном измерении как минимум на 5 мм). При росте опухоли менее 20 % могут быть проведены дополнительно КТ без констатирования или МРТ через 6–12 месяцев (+ООО).

Обоснование

В отличие от доброкачественных образований надпочечников, характеризующихся медленным ростом, злокачественные опухоли (в основном аденокортикальный рак и метастазы) неизменно демонстрируют быстрый рост в течение месяцев [96, 103, 104]. В связи с этим рабочая группа рекомендует повторную визуализацию инциденталом надпочечников в случае отсутствия уверенности в доброкачественной природе опухоли на момент первичной диагностики для выявления быстрорастущих образований на раннем этапе. Наличие злокачественной опухоли крайне маловероятно при отсутствии клинически значимого роста образования при визуализации через 6–12 месяцев. В случае быстрого роста рекомендовано хирургическое лечение. На сегодняшний день отсутствует общепринятое определение клинически значительного роста опухоли надпочечника. Однако рабочая группа предлагает использовать адаптированные критерии Стандарта измерения и оценки солидных образований 1.1 (RECIST 1.1) [109]. Критерии RECIST, применяющиеся в большинстве клинических исследований в онкологии, определяют рост опухоли как увеличение самого большого диаметра на 20 %. Несмотря на то что критерии RECIST 1.1 не утверждены для дифференциальной диагностики между злокачественными и доброкачественными образованиями надпочечников, увеличение наибольшего диаметра опухоли на 20 % и более в совокупности с увеличением по меньшей мере на 5 мм в этом диаметре может свидетельствовать о необходимости

пересмотра диагноза и направления на хирургическое лечение.

Известно, что встречаются исключительные случаи злокачественных образований надпочечников без клинически значимого роста в течение нескольких лет [110, 111]. Однако наличие таких случаев является исключением и не должно стать поводом для ежегодной визуализации всех пациентов с образованиями надпочечников. В случае наличия некоторого увеличения роста опухоли надпочечника, не подпадающего под вышеуказанные критерии (10–20 %), следует рассмотреть возможность повторной визуализации в динамике.

Р. 5.3. Мы предлагаем отказаться от дальнейшего гормонального обследования пациентов с изначально гормонально неактивным образованием надпочечника, за исключением случаев появления новых симптомов гормональной активности или ухудшения течения сопутствующих заболеваний (например, артериальной гипертензии и сахарного диабета 2 типа) (+ООО).

Обоснование

Общий риск развития клинически значимого избытка гормонов (например, первичного гиперальдостеронизма, синдрома Кушинга или феохромоцитомы) ниже 0,3 % у пациентов с изначально гормонально неактивными образованиями [3, 9]. Наиболее часто в ходе динамического наблюдения развивается и составляет 0–11 % среди пациентов с гормонально неактивными инциденталомами надпочечников автономная секреция кортизола без признаков манифестного синдрома Кушинга. Риск развития манифестного синдрома Кушинга крайне низок. По причине вероятности ложноположительных результатов [112] рабочая группа не рекомендует систематическое гормональное обследование пациентов с изначально гормонально неактивными образованиями надпочечников.

Р. 5.4. Мы предлагаем ежегодное обследование пациентов с автономной секрецией кортизола

без признаков манифестного синдрома Кушинга на предмет избыточной продукции кортизола и ассоциированных с гиперкортицизмом сопутствующих заболеваний (рис. 2) (+000). Основываясь на результатах обследования, должно быть рассмотрено хирургическое лечение.

Обоснование

Как было сказано выше, вероятность развития манифестного синдрома Кушинга в ходе динамического наблюдения крайне мала. Однако, как было отмечено в Р. 5.3, рабочая группа рассматривает автономную секрецию кортизола как состояние, связанное с развитием некоторых сопутствующих заболеваний (табл. 2). Исходя из этого, рекомендовано ежегодное обследование пациентов с автономной секрецией кортизола и с возможной автономной секрецией кортизола и ассоциированными с этим сопутствующими заболеваниями, первоначально не направленных на хирургическое лечение (рис. 2). Обследование должно включать оценку ассоциированных с гиперпродукцией кортизола сопутствующих заболеваний, так как их появление или ухудшение течения должно быть поводом для повторного исключения гормональной активности. Ввиду отсутствия опубликованного подтверждения мы предлагаем прекращать динамическое наблюдение за пациентами без изменений в состоянии через 2–4 года.

1.6. Особые обстоятельства

1.6.1. Пациенты с двухсторонними инциденталомиями надпочечников

Р. 6.1.1. В случае двухсторонних опухолей надпочечников мы рекомендуем проводить визуализацию и оценку каждой опухоли по протоколу одностороннего поражения для исключения злокачественности.

Обоснование

В большинстве случаев двухсторонние образования надпочечников представляют собой доброкачественные заболевания: двухсто-

ронные аденомы, макронодулярную гиперплазию. Однако следует иметь в виду вероятность метастазов, особенно у пациентов со злокачественной опухолью в анамнезе, лимфомы или двухсторонней феохромоцитомы. Исходя из этого, лучшим подходом является отдельная оценка каждого образования в процессе визуализации, следуя рекомендациям в Р. 2.2–2.4.

Р. 6.1.2. Мы рекомендуем проводить клиничко-лабораторное обследование всех пациентов с двухсторонними инциденталомиями надпочечников по протоколу одностороннего поражения (см. Р. 5.3). То же относится к оценке сопутствующих заболеваний, которые могут быть связаны с автономной секрецией кортизола (табл. 2). Кроме того, должен быть исследован уровень 17-ОН-прогестерона для исключения врожденной гиперплазии надпочечников, а также проведена диагностика надпочечниковой недостаточности при наличии соответствующих клинических признаков или в случае инфильтративной патологии или кровоизлияния при визуализации.

Обоснование

Источником избыточной продукции гормонов у пациентов с двухсторонними образованиями надпочечников может быть одна из опухолей или обе. Также могут встречаться синдром Кушинга, первичный гиперальдостеронизм или феохромоцитомы. Для клинического определения этих заболеваний следует обратиться к руководствам других обществ [62, 63, 92]. В случае одностороннего поражения автономная секреция кортизола является наиболее распространенной секреторной аномалией и, следовательно, требует полного анализа сопутствующих заболеваний. Иногда двухсторонние образования надпочечников являются следствием врожденной гиперплазии надпочечников, и, следовательно, необходимо дополнительное исследование уровня 17-ОН-прогестерона [113]. Однако анализ на 17-ОН-прогестерон, который определяет наиболее распространенную при-

чину врожденной гиперплазии надпочечников, дефицит 21-гидроксилазы, следует интерпретировать с осторожностью. В некоторых случаях повышенный уровень 17-ОН-прогестерона свидетельствует о повышенной секреции предшественников стероидов пораженного участка [114], особенно в случае злокачественной опухоли или двухсторонней макронодулярной гиперплазии надпочечников. При этом низкий уровень АКГГ свидетельствует против врожденной гиперплазии надпочечников. Двухсторонние метастазы в надпочечниках редко вызывают надпочечниковую недостаточность (подробнее см. Р. 6.3.6)

Р. 6.1.3. Мы предлагаем использовать те же показания для проведения хирургического вмешательства и рекомендации по наблюдению пациентов с двухсторонними инциденталомиями надпочечников, как и в случае одностороннего поражения.

Обоснование

Автономная секреция кортизола в случае двухсторонних образований надпочечников встречается чаще, чем при односторонней опухоли. Тем не менее, по опубликованным данным, нет доказательств о различиях в тактике их ведения. Однако в редких случаях, когда потенциально может быть показана двухсторонняя адреналэктомия (например, двухсторонняя феохромоцитомы), некоторые авторы считают необходимым рассмотреть вероятность проведения органосохраняющей операции [115].

Р. 6.1.4. У пациентов с двухсторонними инциденталомиями мы предлагаем не проводить двухстороннюю адреналэктомию в случае автономной секреции кортизола без признаков манифестного синдрома Кушинга. У отдельно взятых пациентов может быть рассмотрено одностороннее удаление надпочечника с образованием наибольшего диаметра с учетом возраста, степени избытка кортизола, общего состояния, наличия сопутствующих заболеваний и желания пациента.

Обоснование

Хирургическое лечение — это комплексное решение в отношении пациентов с двухсторонними образованиями надпочечников, так как при отсутствии явных признаков синдрома Кушинга состояние пациента может быть недостаточно тяжелым для оперативного вмешательства. Частота осложнений в случае двухсторонней адреналэктомии выше, чем при односторонней. Кроме того, пациенту потребуются пожизненная заместительная терапия гормонами и возникнет риск жизнеугрожающего адреналового криза. При двухсторонней макроузелковой гиперплазии надпочечников опубликовано малое количество данных в пользу односторонней адреналэктомии [116, 117]. В большинстве опубликованных исследований проводилось удаление наибольшего образования, опираясь на наблюдения, свидетельствующие о прямой зависимости между размером опухоли и уровнем избытка кортизола [116]. Для латерализации опухоли, секретирующей кортизол, можно использовать забор крови из надпочечниковых вен, однако доказательная база очень слабая [118]. Из-за ограниченного количества доказательств следует использовать индивидуальный подход, учитывая возраст, степень избытка кортизола, общее состояние, наличие сопутствующих заболеваний и желание пациента. В случае необходимости проведения двухсторонней адреналэктомии следует рассмотреть операцию с сохранением коры надпочечников [119].

При двухсторонней макроузелковой гиперплазии надпочечников, особенно в молодом возрасте или при отягощенной по двухсторонней гиперплазии надпочечников наследственности, должен быть рассмотрен вопрос о проведении ночного подавляющего теста с 1 мг дексаметазоном всем членам семьи.

У некоторых пациентов могут быть выявлены признаки наличия aberrантных рецепторов. Однако рутинное обследование с применением комплекса тестов [27, 120,

121, 123–127] для подтверждения наличия aberrантных рецепторов трудно обосновать, учитывая тот факт, что долгосрочная тактика ведения большинства пациентов не будет зависеть от их наличия. Мы предлагаем проводить эти тесты только в рамках научных исследований.

5.6.2. Инциденталомы надпочечников у молодых и пожилых пациентов

Р. 6.2.1. Мы рекомендуем оценку объемного образования в срочном порядке у детей, подростков, беременных женщин и взрослых моложе 40 лет в связи с высоким риском злокачественности.

Р. 6.2.2. При необходимости визуализации образования надпочечника мы предлагаем использовать МРТ как метод выбора у детей, подростков, беременных женщин и взрослых моложе 40 лет.

Р. 6.2.3. Ведение пациентов в тяжелом общем состоянии мы рекомендуем осуществлять в соответствии с клинической значимостью.

Обоснование

Встречаемость инциденталом надпочечников находится в прямой зависимости от возраста, являясь максимальной на пятой и седьмой декаде жизни. Общая заболеваемость инциденталомы надпочечников среди пациентов, проходящих рутинные методы визуализации по причине, не связанной с патологией надпочечников, составляет 1–4 % [15, 74, 127], в то время как у 10 % и более пациентов старше 70 лет при визуализации или аутопсии обнаруживается инциденталомы надпочечника, объемные образования надпочечников среди людей младше 40 лет являются менее распространенными и встречаются крайне редко среди детей. Следовательно, обследование молодых пациентов, включая беременных женщин, должно проводиться в срочном порядке ввиду высокого риска злокачественных опухолей. Инциденталомы надпочечника малых размеров у пожилого человека, напротив, имеет мало шансов ока-

заться злокачественной. Таким образом, обследование пожилых пациентов должно быть инициировано при наличии клинических признаков злокачественности и ограничиваться исследованиями, результаты которых могут повлиять на дальнейшую тактику ведения пациента.

В связи с высокой значимостью получаемой при визуализации дозы облучения у молодых пациентов мы предлагаем использовать МРТ в качестве метода выбора. Однако может быть рассмотрено использование адаптированных протоколов КТ без контрастирования с меньшей дозой облучения, особенно в случае наличия ограничений при проведении МРТ.

5.6.3. Пациенты с впервые выявленными образованиями надпочечников и с наличием злокачественной опухоли вненадпочечниковой локализации в анамнезе

Основные замечания

В основном в отношении объемных образований у пациентов со злокачественной опухолью вненадпочечниковой локализации применимы вышеописанные рекомендации. Однако в данной ситуации крайне важно рассмотреть все возможные варианты оценки результатов тестов и учитывать ожидаемую продолжительность жизни пациента.

Исследования пациентов со злокачественными опухолями вненадпочечниковой локализации и с неопределенными образованиями надпочечника свидетельствуют о высоком риске злокачественности, вплоть до 70 %. Несмотря на отсутствие анализа данных в отдельных подгруппах пациентов, можно предположить более высокую вероятность наличия доброкачественной опухоли у пожилого человека. Наоборот, у молодого пациента со злокачественной опухолью вненадпочечниковой локализации выше вероятность метастазов.

Р. 6.3.1. Мы рекомендуем исследование метанефрина и норметанефрина в плазме или в моче для исключения феохромоцитомы.

мы у пациентов с неопределенным образованием надпочечника и злокачественной опухолью вненадпочечниковой локализации, даже если образование надпочечника наиболее вероятно является метастазом. Мы предлагаем индивидуально решать вопрос о дополнительном гормональном исследовании.

Обоснование

Феохромоцитому практически невозможно отличить от метастазов с помощью традиционных методов визуализации (в том числе ФДГ-ПЭТ/КТ). Кроме того, феохромоцитомы могут привести к жизнеугрожающим осложнениям, особенно во время инвазивных вмешательств (операция, биопсия и т.д.) [63, 128, 129]. Дополнительное гормональное обследование должно зависеть от стадии злокачественной опухоли вненадпочечниковой локализации и ожидаемой продолжительности жизни пациента.

Р. 6.3.2. У пациентов со злокачественной опухолью вненадпочечниковой локализации в анамнезе мы предлагаем использовать позитронно-эмиссионную томографию с [¹⁸F]-фтордезоксиглюкозой ([¹⁸F]-ФДГ ПЭТ-КТ) в качестве метода визуализации надпочечников.

Обоснование

[¹⁸F]-ФДГ ПЭТ-КТ можно использовать в качестве дополнительного метода визуализации в случае наличия образования надпочечника неопределенного генеза. Однако доказательная база недостаточна для сильной рекомендации [77]. Изучены как качественные, так и количественные характеристики изображений [¹⁸F]-ФДГ ПЭТ-КТ, но они значительно варьируют. У пациентов со злокачественной опухолью вненадпочечниковой локализации в анамнезе было исследовано соотношение 1,53–1,8 плотности опухоли надпочечника к плотности паренхимы печени (два исследования [69, 70], 117 опухолей) и установлена чувствительность 82 % (95 % ДИ 41–97 %) и специфичность 96 % (95 % ДИ

76–99 %) в диагностике злокачественной опухоли.

Р. 6.3.3. Мы рекомендуем не проводить дальнейшую визуализацию опухолей надпочечников у пациентов со злокачественной опухолью вненадпочечниковой локализации в анамнезе и доброкачественными образованиями надпочечников по данным КТ без контрастирования.

Обоснование

Детали см. в разделе 2.2–2.4, однако имеющиеся данные свидетельствуют о 7 % ложноотрицательных результатов у этой категории лиц.

Р. 6.3.4. У пациентов со злокачественной опухолью вненадпочечниковой локализации в анамнезе и неопределенной опухолью надпочечника мы рекомендуем проводить визуализацию в динамике для оценки потенциального роста опухоли с тем же интервалом, как и при первичной злокачественной опухоли. В качестве альтернативы могут быть рассмотрены [¹⁸F]-ФДГ ПЭТ-КТ, резекция и биопсия (см. также Р. 6.3.5).

Обоснование

У многих пациентов со злокачественной опухолью вненадпочечниковой локализации на поздней стадии (в том числе со множественными метастазами) знание этиологии образования надпочечника не повлияет на тактику лечения. Но если опухоль надпочечника потенциально является единственным метастазом, удаление которого будет обосновано с онкологической точки зрения, то должно быть рассмотрено хирургическое вмешательство.

Р. 6.3.5. Мы предлагаем проведение биопсии образования надпочечника только при соответствии нижеперечисленным критериям:

- а) образование гормонально неактивное (в частности, исключена феохромоцитомы);
- б) нельзя исключить злокачественность методом визуализации;
- в) тактика лечения зависит от результатов гистологического исследования.

Обоснование

Биопсия надпочечника в ряде случаев обладает низкой диагностической ценностью и может сопровождаться осложнениями [78]. Биопсия рекомендована только в случае подозрения на злокачественность опухоли и при изменении тактики лечения в зависимости от ее результатов. При отсутствии других очевидных метастазов и наличия возможности хирургического удаления образования надпочечника для исключения вненадпочечниковых метастазов, пропущенных при КТ или МРТ, должно быть рассмотрено проведение ФДГ-ПЭТ/КТ. В связи с низкой диагностической ценностью биопсии надпочечника при подозрении на адренокортикальный рак не рекомендована [78].

Р. 6.3.6. При наличии метастазов надпочечников больших размеров мы рекомендуем исследовать гормональную функцию надпочечников.

Обоснование

В редких случаях двухстороннее метастатическое поражение надпочечников может стать причиной надпочечниковой недостаточности. Соответственно, всем пациентам с вероятным двухсторонним метастатическим поражением надпочечников следует исключить надпочечниковую недостаточность. При подозрении на гипокортицизм мы рекомендуем в первую очередь исследовать уровень кортизола и АКТГ в крови в утреннее время суток. При наличии надпочечниковой недостаточности уровень АКТГ будет значительно повышен при низком уровне кортизола. В сомнительных случаях следует проводить функциональный тест с синактеном [108].

В случае одностороннего метастатического поражения надпочечниковая недостаточность встречается крайне редко, соответственно, исследование функции надпочечника не может быть рекомендовано.

Литература

1. Barzon L, Scaroni C, Sonino N, et al. Risk factors and long-term follow-up of adrenal incidentalomas // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1999 84 520–526. (doi: 10.1210/jcem.84.2.5444)
2. Barzon L, Sonino N, Fallo F, et al. Prevalence and natural history of adrenal incidentalomas // *European Journal of Endocrinology* 2003 149 273–285. (doi: 10.1530/eje.0.1490273)
3. Cawood TJ, Hunt PJ, O'Shea D, et al. Recommended evaluation of adrenal incidentalomas is costly, has high falsepositive rates and confers a risk of fatal cancer that is similar to the risk of the adrenal lesion becoming malignant; time for a rethink? // *European Journal of Endocrinology* 2009 161 513–527. (doi: 10.1530/EJE-09-0234)
4. Favia G, Lumachi F, Basso S & D'Amico DF. Management of incidentally discovered adrenal masses and risk of malignancy // *Surgery* 2000 128 918–924. (doi: 10.1067/msy.2000.109965)
5. Grumbach MM, Biller BM, Braunstein GD, et al. Management of the clinically inapparent adrenal mass ("incidentaloma") // *Annals of Internal Medicine* 2003 138 424–429. (doi: 10.7326/0003-4819-138-5-200303040-00013)
6. Kloos RT, Gross MD, Francis IR, et al. Incidentally discovered adrenal masses // *Endocrine Reviews* 1995 16 460–484. (doi: 10.1210/edrv-16-4-460)
7. Mansmann G, Lau J, Balk E, et al. The clinically inapparent adrenal mass: update in diagnosis and management. *Endocrine Reviews* 2004 25 309–340. (doi: 10.1210/er.2002-0031)
8. Tabarin A, Bardet S, Bertherat J, et al. Exploration and management of adrenal incidentalomas. French Society of Endocrinology Consensus // *Annales d'Endocrinologie* 2008 69 487–500. (doi: 10.1016/j.ando.2008.09.003)
9. Terzolo M, Stigliano A, Chiodini I, et al. AME position statement on adrenal incidentaloma // *European Journal of Endocrinology* 2011 164 851–870. (doi: 10.1530/EJE-10-1147)
10. Young WF Jr. Clinical practice. The incidentally discovered adrenal mass // *New England Journal of Medicine* 2007 356 601–610. (doi: 10.1056/NEJMc065470)
11. Zeiger MA, Thompson GB, Duh QY, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Association of Endocrine Surgeons Medical Guidelines for the Management of Adrenal Incidentalomas: executive summary of recommendations // *Endocrine Practice* 2009 15 450–453. (doi: 10.4158/EP.15.5.450)
12. Zeiger MA, Thompson GB, Duh QY, et al. The American Association of Clinical Endocrinologists and American Association of Endocrine Surgeons medical guidelines for the management of adrenal incidentalomas // *Endocrine Practice* 2009 15 (Supplement 1) 1–20. (doi: 10.4158/EP.15.S1.1)
13. Young WF Jr. Management approaches to adrenal incidentalomas. A view from Rochester, Minnesota. *Endocrinology and Metabolism // Clinics of North America* 2000 29 159–185. (doi: 10.1016/S0889-8529(05)70122-5)
14. 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 // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2000 85 637–644. (doi: 10.1210/jcem.85.2.6372)
15. Bovio S, Cataldi A, Reimondo G, et al. Prevalence of adrenal incidentaloma in a contemporary computerized tomography series // *Journal of Endocrinological Investigation* 2006 29 298–302. (doi: 10.1007/BF03344099)
16. Benitah N, Yeh BM, Qayyum A, et al. Minor morphologic abnormalities of adrenal glands at CT: prognostic importance in patients with lung cancer // *Radiology* 2005 235 517–522. (doi: 10.1148/radiol.2352031708)
17. Bernini G, Moretti A, Argenio G & Salvetti A. Primary aldosteronism in normokalemic patients with adrenal incidentalomas // *European Journal of Endocrinology* 2002 146 523–529. (doi: 10.1530/eje.0.1460523)
18. Lam KY & Lo CY. Metastatic tumours of the adrenal glands: a 30-year experience in a teaching hospital // *Clinical Endocrinology* 2002 56 95–101. (doi: 10.1046/j.0300-0664.2001.01435.x)
19. Ross NS. Epidemiology of Cushing's syndrome and subclinical disease // *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 1994 23 539–546.
20. Bernini GP, Moretti A, Oriandini C, et al. Long-term morphological and hormonal follow-up in a single unit on 115 patients with adrenal incidentalomas // *British Journal of Cancer* 2005 92 1104–1109. (doi: 10.1038/sj.bjc.6602459)
21. Fagour C, Bardet S, Rohmer V, et al. Usefulness of adrenal scintigraphy in the follow-up of adrenocortical incidentalomas: a prospective multicenter study // *European Journal of Endocrinology* 2009 160 257–264. (doi: 10.1530/EJE-08-0299)
22. Libe R, Dall'Asta C, Barbetta L, et al. Long-term follow-up study of patients with adrenal incidentalomas // *European Journal of Endocrinology* 2002 147 489–494. (doi: 10.1530/eje.0.1470489) www.eje-online.org *European Journal of Endocrinology Clinical Practice* 175: 2 G28 Guideline M Fassnacht and others ESE and ENSAT guideline on adrenal incidentaloma.
23. Terzolo M, Bovio S, Reimondo G, et al. Subclinical Cushing's syndrome in adrenal incidentalomas // *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 2005 34 423–439. (doi: 10.1016/j.ecl.2005.01.008)
24. Terzolo M, Osella G, Ali A, et al. Subclinical Cushing's syndrome in adrenal incidentaloma // *Clinical Endocrinology* 1998 48 89–97.
25. Nieman LK. Update on subclinical Cushing's syndrome // *Current Opinion in Endocrinology Diabetes and Obesity* 2015 22 180–184. (doi: 10.1097/MED.0000000000000159)
26. Dekkers OM, Horvath-Puho E, Jorgensen JO, et al. Multisystem morbidity and mortality in Cushing's syndrome: a cohort study // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2013 98 2277–2284. (doi: 10.1210/jc.2012-3582)
27. Lacroix A, Feelders RA, Stratakis CA & Nieman LK. Cushing's syndrome // *Lancet* 2015 386 913–927. (doi: 10.1016/S0140-6736(14)61375-1)
28. Neychev V, Steinberg SM, Yang L, et al. Long-term outcome of bilateral laparoscopic adrenalectomy measured by disease-specific questionnaire in a unique group of patients with Cushing's syndrome // *Annals of Surgical Oncology* 2015 22 699–706. (doi: 10.1245/s10434-015-4605-1)
29. Nieman LK. Cushing's syndrome: update on signs, symptoms and biochemical screening // *European Journal of Endocrinology* 2015 173 M33–M38. (doi: 10.1530/EJE-15-0464)
30. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, et al. Treatment of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2015 100 2807–2831.
31. Terzolo M, Bovio S, Pia A, et al. Midnight serum cortisol as a marker of increased cardiovascular risk in patients with a clinically inapparent adrenal adenoma // *European Journal of Endocrinology* 2005 153 307–315. (doi: 10.1530/eje.1.01959)
32. Tauchmanova L, Rossi R, Biondi B, et al. Patients with subclinical Cushing's syndrome due to adrenal adenoma have increased cardiovascular risk // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2002 87 4872–4878. (doi: 10.1210/jc.2001-011766)
33. Emral R, Uysal AR, Asik M, et al. Prevalence of subclinical Cushing's syndrome in 70 patients with adrenal incidentaloma: clinical, biochemical and surgical outcomes // *Endocrine Journal* 2003 50 399–408. (doi: 10.1507/endocrj.50.399)
34. Bernini G, Moretti A, Iacconi P, Miccoli P, et al. Anthropometric haemodynamic, humoral and hormonal evaluation in patients with incidental adrenocortical adenomas before and after surgery // *European Journal of Endocrinology* 2003 148 213–219. (doi: 10.1530/eje.0.1480213)
35. Morelli V, Masserini B, Salcini AS, et al. Subclinical hypercortisolism: correlation between biochemical diagnostic criteria and clinical aspects // *Clinical Endocrinology* 2010 73 161–166. (doi: 10.1111/j.1365-2265.2010.03794.x)
36. Rossi R, Tauchmanova L, Luciano A, et al. Subclinical Cushing's syndrome in patients with adrenal incidentaloma: clinical and biochemical features // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2000 85 1440–1448. (doi: 10.1210/jcem.85.4.6515)
37. Reincke M, Fassnacht M, Vath S, et al. Adrenal incidentalomas: a manifestation of the metabolic syndrome? // *Endocrine Research* 1996 22 757–761. (doi: 10.1080/07435809609043773)
38. Di Dalmazi G, Vicennati V, Rinaldi E, et al. Progressively increased patterns of subclinical cortisol hypersecretion in adrenal incidentalomas differently

- predict major metabolic and cardiovascular outcomes: a large cross-sectional study // *European Journal of Endocrinology* 2012 166 669–677. (doi: 10.1530/EJE-11-1039)
39. Fernandez-Real JM, Engel WR, Simo R, et al. Study of glucose tolerance in consecutive patients harbouring incidental adrenal tumours. Study Group of Incidental Adrenal Adenoma // *Clinical Endocrinology* 1998 49 53–61. (doi: 10.1046/j.1365-2265.1998.00437.x)
 40. Giordano R, Marinazzo E, Berardelli R, et al. Long-term morphological, hormonal, and clinical follow-up in a single unit on 118 patients with adrenal incidentalomas // *European Journal of Endocrinology* 2010 162 779–785. (doi: 10.1530/EJE-09-0957)
 41. Hadjidakis D, Tsagarakis S, Roboti C, et al. Does subclinical hypercortisolism adversely affect the bone mineral density of patients with adrenal incidentalomas? // *Clinical Endocrinology* 2003 58 72–77. (doi: 10.1046/j.1365-2265.2003.01676.x)
 42. Chiodini I, Guglielmi G, Battista C, et al. Spinal volumetric bone mineral density and vertebral fractures in female patients with adrenal incidentalomas: the effects of subclinical hypercortisolism and gonadal status // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2004 89 2237–2241. (doi: 10.1210/jc.2003-031413)
 43. Chiodini I, Morelli V, Masserini B, et al. Bone mineral density, prevalence of vertebral fractures, and bone quality in patients with adrenal incidentalomas with and without subclinical hypercortisolism: an Italian multicenter study // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2009 94 3207–3214. (doi: 10.1210/jc.2009-0468)
 44. Chiodini I, Morelli V, Salcuni AS, et al. Beneficial metabolic effects of prompt surgical treatment in patients with an adrenal incidentaloma causing biochemical hypercortisolism // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2010 95 2736–2745. (doi: 10.1210/jc.2009-2387)
 45. Eller-Vainicher C, Morelli V, Olivieri FM, et al. Bone quality, as measured by trabecular bone score in patients with adrenal incidentalomas with and without subclinical hypercortisolism // *Journal of Bone & Mineral Research* 2012 27 2223–2230. (doi: 10.1002/jbmr.1648)
 46. Morelli V, Eller-Vainicher C, Salcuni AS, et al. Risk of new vertebral fractures in patients with adrenal incidentaloma with and without subclinical hypercortisolism: a multicenter longitudinal study // *Journal of Bone & Mineral Research* 2011 26 1816–1821. (doi: 10.1002/jbmr.398)
 47. Caoili EM, Korobkin M, Francis IR, et al. Delayed enhanced CT of lipid-poor adrenal adenomas // *American Journal of Roentgenology* 2000 175 1411–1415.
 48. Pena CS, Boland GW, Hahn PF, et al. Characterization of indeterminate (lipid-poor) adrenal masses: use of washout characteristics at contrast-enhanced CT // *Radiology* 2000 217 798–802. (doi: 10.1148/radiology.217.3.r00dc29798)
 49. Zhang HM, Perrier ND, Grubbs EG, et al. CT features and quantification of the characteristics of adrenocortical carcinomas on unenhanced and contrast-enhanced studies // *Clinical Radiology* 2012 67 38–46. (doi: 10.1016/j.crad.2011.03.023)
 50. Dunnick NR & Korobkin M. Imaging of adrenal incidentalomas: current status // *American Journal of Roentgenology* 2002 179 559–568. (doi: 10.2214/ajr.179.3.1790559)
 51. Young WF Jr. Conventional imaging in adrenocortical carcinoma: update and perspectives // *Hormones and Cancer* 2011 2 341–347. (doi: 10.1007/s12672-011-0089-z)
 52. McNicholas MM, Lee MJ, Mayo-Smith WW, et al. An imaging algorithm for the differential diagnosis of adrenal adenomas and metastases // *American Journal of Roentgenology* 1995 165 1453–1459.
 53. McNicholas MM, Lee MJ, Mayo-Smith WW, et al. An imaging algorithm for the differential diagnosis of adrenal adenomas and metastases // *American Journal of Roentgenology* 1995 165 1453–1459.
 54. Korobkin M, Francis IR, Kloos RT & Dunnick NR. The incidental adrenal mass // *Radiologic Clinics of North America* 1996 34 1037–1054.
 55. Korobkin M, Giordano TJ, Brodeur FJ, et al. Adrenal adenomas: relationship between histologic lipid and CT and MR findings // *Radiology* 1996 200 743–747. (doi: 10.1148/radiology.200.3.8756925)
 56. Haider MA, Ghai S, Jhaveri K & Lockwood G. Chemical shift MR imaging of hyperattenuating (>10 HU) adrenal masses: does it still have a role? // *Radiology* 2004 231 711–716. (doi: 10.1148/radiol.2313030676)
 57. Bharwani N, Rockall AG, Sahdev A, et al. Adrenocortical carcinoma: the range of appearances on CT and MRI // *American Journal of Roentgenology* 2011 196 W706–W714.
 58. Becherer A, Vierhapper H, Potzi C, et al. FDG-PET in adrenocortical carcinoma // *Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals* 2001 16 289–295. (doi: 10.1089/108497801753131363)
 59. Vogel WV, Oyen WJ, Barentsz JO, et al. PET/CT: panacea, redundancy, or something in between? // *Journal of Nuclear Medicine* 2004 45 (Supplement 1) 15S-24S.
 60. Burton TJ, Mackenzie IS, Balan K, et al. Evaluation of the sensitivity and specificity of (11)C-metomidate positron emission tomography (PET)-CT for lateralizing aldosterone secretion by Conn's adenomas // *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2012 97 100–109. (doi: 10.1210/jc.2011-1537)
 61. Hahner S, Kreissl MC, Fassnacht M, et al. Functional characterization of adrenal lesions using [123I]IMTO-SPECT/CT // *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2013 98 1508–1518. (doi: 10.1210/jc.2012-3045)
 62. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2008 93 1526–1540. (doi: 10.1210/jc.2008-0125)
 63. Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2014 99 1915–1942. (doi: 10.1210/jc.2014-1498)
 64. Bollerslev J, Rejnmark L, Marcocci C, et al. European Society of Endocrinology Clinical guideline: treatment of chronic hypoparathyroidism in adults // *European Journal of Endocrinology* 2015 173 G1–G20. (doi: 10.1530/EJE-15-0628)
 65. Hammarstedt L, Muth A, Wangberg B, et al. Adrenal lesion frequency: a prospective, cross-sectional CT study in a defined region, including systematic re-evaluation // *Acta Radiologica* 2010 51 1149–1156.
 66. Andrews JC, Schunemann HJ, Oxman AD, et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation: determinants of a recommendation's direction and strength // *Journal of Clinical Epidemiology* 2013 66 726–735. (doi: 10.1016/j.jclinepi.2013.02.003)
 67. Ferreira EV, Czepielewski MA, Faccin CS, et al. [Prevalence of adrenal incidentaloma at computed tomography (chest and abdominal) in a general hospital in Brazil] // *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia* 2005 49 769–775.
 68. Dinnes J, Bancos I, Ferrante di Ruffano L, et al. Imaging for the diagnosis of malignancy in incidentally discovered adrenal masses – a systematic review and meta-analysis // *European Journal of Endocrinology* 2016. In press (doi: 10.1530/EJE-16-0461)
 69. Schwartz LH, Panicek DM, Koutcher JA, et al. Adrenal masses in patients with malignancy: prospective comparison of echo-planar, fast spin-echo, and chemical shift MR imaging // *Radiology* 1995 197 421–425. (doi: 10.1148/radiology.197.2.7480686)
 70. Uemura S, Yasuda I, Kato T, et al. Preoperative routine evaluation of bilateral adrenal glands by endoscopic ultrasound and fine-needle aspiration in patients with potentially resectable lung cancer // *Endoscopy* 2013 45 195–201. (doi: 10.1055/s-00000012)
 71. Puri R, Thandassery RB, Choudhary NS, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration of the adrenal glands: analysis of 21 patients // *Clinical Endoscopy* 2015 48 165–170. (doi: 10.5946/ce.2015.48.2.165)
 72. Brix D, Allolio B, Fenske W, et al. Laparoscopic versus open adrenalectomy for adrenocortical carcinoma: surgical and oncologic outcome in 152 patients // *European Urology* 2010 58 609–615. (doi:10.1016/j.euro.2010.06.024)
 73. Cooper AB, Habra MA, Grubbs EG, et al. Does laparoscopic adrenalectomy jeopardize oncologic outcomes for patients with adrenocortical carcinoma? // *Surgical Endoscopy* 2013 27 4026–4032. (doi: 10.1007/s00464-013-3034-0)
 74. Donatini G, Caiazzo R, Do CC, et al. Long-term survival after adrenalectomy for stage I/II adrenocortical carcinoma (ACC): a retrospective comparative

- cohort study of laparoscopic versus open approach // *Annals of Surgical Oncology* 2014 21 284–291. (doi: 10.1245/s10434-013-3164-6)
75. Fossa A, Rosok BI, Kazaryan AM, et al. Laparoscopic versus open surgery in stage I-III adrenocortical carcinoma – a retrospective comparison of 32 patients // *Acta Oncologica* 2013 52 1771–1777. (doi: 10.3109/0284186X.2013.765065)
76. Lombardi CP, Raffaelli M, De CC, et al. Open versus endoscopic adrenalectomy in the treatment of localized (stage I/II) adrenocortical carcinoma: results of a multiinstitutional Italian survey // *Surgery* 2012 152 1158–1164.
77. Miller BS, Ammori JB, Gauger PG, et al. Laparoscopic resection is inappropriate in patients with known or suspected adrenocortical carcinoma // *World Journal of Surgery* 2010 34 1380–1385.
78. Miller BS, Gauger PG, Hammer GD & Doherty GM. Resection of adrenocortical carcinoma is less complete and local recurrence occurs sooner and more often after laparoscopic adrenalectomy than after open adrenalectomy // *Surgery* 2012 152 1150–1157.
79. Mir MC, Klink JC, Guillotreau J, et al. Comparative outcomes of laparoscopic and open adrenalectomy for adrenocortical carcinoma: single, high-volume center experience // *Annals of Surgical Oncology* 2013 20 1456–1461.
80. Porpiglia F, Fiori C, Daffara F. Retrospective evaluation of the outcome of open versus laparoscopic adrenalectomy for stage I and II adrenocortical cancer // *European Urology* 2010 57 873–878. (doi: 10.1016/j.eururo.2010.01.036)
81. Park HS, Roman SA & Sosa JA. Outcomes from 3144 adrenalectomies in the United States: which matters more, surgeon volume or specialty? // *Archives of Surgery* 2009 144 1060–1067. (doi: 10.1001/archsurg.2009.191)
82. Kerkhofs TM, Verhoeven RH, Bonjer HJ, et al. Surgery for adrenocortical carcinoma in The Netherlands: analysis of the national cancer registry data // *European Journal of Endocrinology* 2013 169 83–89. (doi: 10.1530/EJE-13-0142)
83. Lombardi CP, Raffaelli M, Boniardi M, et al. Adrenocortical carcinoma: effect of hospital volume on patient outcome // *Langenbecks Archives of Surgery* 2012 397 201–207. (doi: 10.1007/s00423-011-0866-8)
84. Rodacki K, Ramalho M, Dale BM, et al. Combined chemical shift imaging with early dynamic serial gadolinium-enhanced MRI in the characterization of adrenal lesions // *American Journal of Roentgenology* 2014 203 99–106. (doi: 10.2214/AJR.13.11731)
85. Seo JM, Park BK, Park SY & Kim CK. Characterization of lipid-poor adrenal adenoma: chemical-shift MRI and washout CT. *AJR* // *American Journal of Roentgenology* 2014 202 1043–1050.
86. Karam M, Novak L, Cyriac J, et al. Role of fluorine-18 fluoro-deoxyglucose positron emission tomography scan in the evaluation and follow-up of patients with low-grade lymphomas // *Cancer* 2006 107 175–183. (doi: 10.1002/(ISSN)1097-0142)
87. Zukotynski K, Lewis A, O'Regan K, et al. PET/CT and renal pathology: a blind spot for radiologists? Part 1, primary pathology // *American Journal of Roentgenology* 2012 199 W163–W167.
88. Ansquer C, Scigliano S, Mirallie E, et al. 18F-FDG PET/CT in the characterization and surgical decision concerning adrenal masses: a prospective multicentre evaluation // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2010 37 1669–1678. (doi: 10.1007/s00259-010-1471-8)
89. Timmers HJ, Chen CC, Carrasquillo JA, et al. Comparison of 18F-fluoro-L-DOPA, 18F-fluoro-deoxyglucose, and 18F-fluorodopamine PET and 123I-MIBG scintigraphy in the localization of pheochromocytoma and paraganglioma // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2009 94 4757–4767. (doi: 10.1210/jc.2009-1248)
90. Alencar GA, Fragos MC, Yamaga LY, et al. (18)F-FDG-PET/CT imaging of ACTH-independent macronodular adrenocortical hyperplasia (AIMAH) demonstrating increased (18) F-FDG uptake // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2011 96 3300–3301. (doi: 10.1210/jc.2011-1397)
91. Williams AR, Hammer GD & Else T. Transcutaneous biopsy of adrenocortical carcinoma is rarely helpful in diagnosis, potentially harmful, but does not affect patient outcome // *European Journal of Endocrinology* 2014 170 829–835. (doi: 10.1530/EJE-13-1033)
92. Funder JW, Carey RM, Fardella C, et al. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2008 93 3266–3281. (doi: 10.1210/jc.2008-0104)
93. Fassnacht M & Allolio B. Clinical management of adrenocortical carcinoma // *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2009 23 273–289.
94. Fassnacht M, Kenn W & Allolio B. Adrenal tumors: how to establish malignancy? // *Journal of Endocrinological Investigation* 2004 27 387–399. (doi: 10.1007/BF03351068)
95. Libe R, Fratticci A & Bertherat J. Adrenocortical cancer: pathophysiology and clinical management // *Endocrine-Related Cancer* 2007 14 13–28. (doi: 10.1677/erc.1.01130)
96. Else T, Kim AC, Sabolch A, et al. Adrenocortical carcinoma // *Endocrine Reviews* 2014 35 282–326. (doi: 10.1210/er.2013-1029)
97. Haissaguerre M, Courel M, Caron P, et al. Normotensive incidentally discovered pheochromocytomas display specific biochemical, cellular, and molecular characteristics // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2013 98 4346–4354. (doi: 10.1210/jc.2013-1844)
98. Erickson D, Kudva YC, Ebersold MJ, et al. Benign paragangliomas: clinical presentation and treatment outcomes in 236 patients // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2001 86 5210–5216. (doi: 10.1210/jcem.86.11.8034)
99. Kopetschke R, Slisko M, Kilisli A, et al. Frequent incidental discovery of pheochromocytoma: data from a German cohort of 201 pheochromocytoma // *European Journal of Endocrinology* 2009 161 355–361. (doi: 10.1530/EJE-09-0384)
100. Lafont M, Fagour C, Haissaguerre M, et al. Perioperative hemodynamic instability in normotensive patients with incidentally discovered pheochromocytomas // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2015 100 417–421. (doi: 10.1210/jc.2014-2998)
101. Sane T, Schalin-Jantti C & Raade M. Is biochemical screening for pheochromocytoma in adrenal incidentalomas expressing low unenhanced attenuation on computed tomography necessary? // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2012 97 2077–2083. (doi: 10.1210/jc.2012-1061)
102. Schalin-Jantti C, Raade M, Hamalainen E & Sane T. A 5-year prospective follow-up study of lipid-rich adrenal incidentalomas: no tumor growth or development of hormonal hypersecretion // *Endocrinology and Metabolism* 2015 30 481–487. (doi: 10.3803/EnM.2015.30.4.481)
103. Berruti A, Baudin E, Gelderblom H, et al. Adrenal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Annals of Oncology* 2012 23 (Supplement 7) viii131–vii138.
104. Fassnacht M, Kroiss M & Allolio B. Update in adrenocortical carcinoma // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2013 98 4551–4564. (doi: 10.1210/jc.2013-3020)
105. Arlt W, Biehl M, Taylor AE, et al. Urine steroid metabolomics as a biomarker tool for detecting malignancy in adrenal tumors // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2011 96 3775–3784. www.eje-online.org *European Journal of Endocrinology Clinical Practice* 175: 2 G34 *Guideline M Fassnacht and others ESE and ENSAT guideline on adrenal incidentaloma*
106. Kerkhofs TM, Kerstens MN, Kema IP, et al. Diagnostic value of urinary steroid profiling in the evaluation of adrenal tumors // *Hormones and Cancer* 2015 6 168–175. (doi: 10.1007/s12672-015-0224-3)
107. Eller-Vainicher C, Morelli V, Salcuni AS, et al. Accuracy of several parameters of hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in predicting before surgery the metabolic effects of the removal of an adrenal incidentaloma // *European Journal of Endocrinology* 2010 163 925–935. (doi: 10.1530/EJE-10-0602)
108. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, et al. Management of primary adrenal insufficiency: an Endocrine Society Clinical Practice guideline // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2016 101 364–89. (doi: 10.1210/jc.2015-1710)
109. Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1) // *Euro-*

- pean Journal of Cancer 2009 45 228–247. (doi: 10.1016/j.ejca.2008.10.026)
110. Nogueira TM, Lirov R, Caoili EM, et al. Radiographic characteristics of adrenal masses preceding the diagnosis of adrenocortical cancer // *Hormones and Cancer* 2015 6 176–181. (doi: 10.1007/s12672-015-0225-2)
 111. Ozsari L, Kutahyalioğlu M, Elsayes KM, et al. Preexisting adrenal masses in patients with adrenocortical carcinoma: clinical and radiological factors contributing to delayed diagnosis // *Endocrine* 2016 51 351–359. (doi: 10.1007/s12020-015-0694-7)
 112. Elamin MB, Murad MH, Mullan R, et al. Accuracy of diagnostic tests for Cushing's syndrome: a systematic review and metaanalyses // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2008 93 1553–1562. (doi: 10.1210/jc.2008-0139)
 113. Jaresch S, Kornely E, Kley HK & Schlaghecke R. Adrenal incidentaloma and patients with homozygous or heterozygous congenital adrenal hyperplasia // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1992 74 685–689. (doi: 10.1210/jcem.74.3.1311000)
 114. Del Monte P, Bernasconi D, Bertolazzi L, et al. Increased 17 alpha-hydroxyprogesterone response to ACTH in silent adrenal adenoma: cause or effect? // *Clinical Endocrinology* 1995 42 273–277. (doi: 10.1111/j.1365-2265.1995.tb01875.x)
 115. Castinetti F, Taieb D, Henry JF, et al. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Outcome of adrenal sparing surgery in heritable pheochromocytoma // *European Journal of Endocrinology* 2016 174 R9–R18. (doi: 10.1530/EJE-15-0549)
 116. Debillon E, Velayoudom-Cephise FL, Salenave S, et al. Unilateral Adrenalectomy as a first-line treatment of Cushing's syndrome in patients with Primary Bilateral Macronodular Adrenal Hyperplasia // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2015 100 4417–4424. (doi: 10.1210/jc.2015-2662)
 117. Perogamvros I, Vassiliadi DA, Karapanou O, et al. Biochemical and clinical benefits of unilateral adrenalectomy in patients with subclinical hypercortisolism and bilateral adrenal incidentalomas // *European Journal of Endocrinology* 2015 173 719–725. (doi: 10.1530/EJE-15-0566)
 118. Young WF Jr, du Plessis H, Thompson GB, et al. The clinical conundrum of corticotropin-independent autonomous cortisol secretion in patients with bilateral adrenal masses // *World Journal of Surgery* 2008 32 856–862. (doi: 10.1007/s00268-007-9332-8)
 119. Vassiliadi DA, Ntali G, Vicha E & Tsagarakis S. High prevalence of subclinical hypercortisolism in patients with bilateral adrenal incidentalomas: a challenge to management // *Clinical Endocrinology* 2011 74 438–444. (doi: 10.1111/cen.2011.74.issue-4)
 120. Vassiliadi DA, Ntali G, Stratigou T, et al. Aberrant cortisol responses to physiological stimuli in patients presenting with bilateral adrenal incidentalomas // *Endocrine* 2011 40 437–444. (doi: 10.1007/s12020-011-9490-1)
 121. Bourdeau I, D'Amour P, Hamet P, et al. Aberrant membrane hormone receptors in incidentally discovered bilateral macronodular adrenal hyperplasia with subclinical Cushing's syndrome // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2001 86 5534–5540. (doi: 10.1210/jcem.86.11.8062)
 122. Lacroix A. ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia // *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2009 23 245–259.
 123. Lacroix A, Baldacchino V, Bourdeau I, et al. Cushing's syndrome variants secondary to aberrant hormone receptors // *Trends in Endocrinology and Metabolism* 2004 15 375–382. (doi: 10.1016/S1043-2760(04)00188-2)
 124. Lacroix A, Bourdeau I, Lampron A, et al. Aberrant G-protein coupled receptor expression in relation to adrenocortical overfunction // *Clinical Endocrinology* 2010 73 1–15. (doi: 10.1111/j.1365-2265.2009.03689.x)
 125. Lacroix A, Ndiaye N, Tremblay J & Hamet P. Ectopic and abnormal hormone receptors in adrenal Cushing's syndrome // *Endocrine Reviews* 2001 22 75–110. (doi: 10.1210/edrv.22.1.0420)
 126. Libe R, Coste J, Guignat L, et al. Aberrant cortisol regulations in bilateral macronodular adrenal hyperplasia: a frequent finding in a prospective study of 32 patients with overt or subclinical Cushing's syndrome // *European Journal of Endocrinology* 2010 163 129–138. (doi: 10.1530/EJE-10-0195)
 127. Davenport C, Liew A, Doherty B, et al. The prevalence of adrenal incidentaloma in routine clinical practice // *Endocrine* 2011 40 80–83. (doi: 10.1007/s12020-011-9445-6)
 128. Mannelli M, Dralle H & Lenders JW. Perioperative management of pheochromocytoma/paraganglioma: is there a state of the art? // *Hormone and Metabolic Research* 2012 44 373–378. (doi: 10.1055/s-0032-1306275)
 129. Stolk RF, Bakx C, Mulder J, et al. Is the excess cardiovascular morbidity in pheochromocytoma related to blood pressure or to catecholamines? // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2013 98 1100–1106. (doi: 10.1210/jc.2012-3669)
 130. Olsen H, Nordenstrom E, Bergenfelz A, et al. Subclinical hypercortisolism and CT appearance in adrenal incidentalomas: a multicenter study from Southern Sweden // *Endocrine* 2012 42 164–173. (doi: 10.1007/s12020-012-9622-2)
 131. Vassilatou E, Vryonidou A, Ioannidis D, et al. Bilateral adrenal incidentalomas differ from unilateral adrenal incidentalomas in subclinical cortisol hypersecretion but not in potential clinical implications // *European Journal of Endocrinology* 2014 171 37–45. (doi: 10.1530/EJE-13-0848)