



Главное медицинское  
управление





ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
**ЦЕНТРАЛЬНАЯ  
КЛИНИЧЕСКАЯ  
БОЛЬНИЦА  
С ПОЛИКЛИНИКОЙ**  
УПРАВЛЕНИЯ ДЕЛАМИ ПРЕЗИДЕНТА  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

## Дифференциальная диагностика опухолевых образований надпочечников.

зав.отд.эндокринологии ЦКБ УДП РФ,  
к.м.н. Ладыгина Д.О.

Москва, 2019

AAACE/AAES Guidelines

**AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN ASSOCIATION OF ENDOCRINOLOGISTS MEDICAL GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF ADRENAL INCIDENTALOMAS**

*Martha A. Zeiger, MD, FACS, FACE; Geoffrey B. Thompson; Quan-Ying Duh, MD, FACS; Amir H. Hamrah; Peter Angelos, MD, PhD, FACS, FACE; Dina E. Elliot Fishman, MD; Julia Kharlip, MD*

<b>Clinical Practice Guideline</b>	M Fassnacht and others	ESE and ENSAT guideline on adrenal incidentaloma	175-2	G1-G34
------------------------------------	------------------------	--	-------	--------

**Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors**

Martin Fassnacht<sup>1,2</sup>, Wiebke Arlt<sup>1,4</sup>, Irina Bancos<sup>1,4,5</sup>, Henning Dralle<sup>6</sup>, John Newell-Price<sup>1,4</sup>, Anju Sahdev<sup>7</sup>, Antoine Tabarin<sup>8</sup>, Massimo Terzolo<sup>1</sup>,

Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов... Бельцевич Д.Г. и соавт.

**Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по дифференциальной диагностике инциденталом надпочечников**

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

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

## Опухолевые образования надпочечников

- инциденталома
  - у каждого 25 пациента<sup>1</sup> по КТ;
    - 30 лет – 0,2%
    - 50 лет – 4 %
    - 70 лет - >7%
- наличие клиники гормонально-активного образования
  - первичный гиперальдостеронизм
  - синдром Кушинга
  - феохромоцитомы
- обследование при наличии генетических синдромов
- наблюдение при наличии сг в анамнезе
  - до 70% мтс

*Bovio S et al., Prevalence of adrenal incidentaloma in a contemporary computerized tomography series. J. Endocrinol. Invest., 29, 298-302 (2006).*

*Management of Adrenal incidentalomas: European society of Endocrinology Clinical Practice guideline in collaboration with ENSAT, 2016, Fassnacht M*

## Структура опухолевых образований надпочечников

- |                                  |          |
|----------------------------------|----------|
| • Опухоли коры надпочечника      |          |
| ➤ гормонально-неактивные аденомы | 75-89%   |
| ➤ автономная продукция кортизола | 6-10%    |
| ➤ альдостерома                   | 0,6-2,5% |
| ➤ адренокортикальный рак         | 1,9-8%   |
| • феохромоцитомы                 | 3-7%     |
| • метастатическая карцинома      | 0,7-5%   |
| • «другие»                       | 5%       |

*Management of Adrenal incidentalomas: European society of Endocrinology Clinical Practice guideline in collaboration with ENSAT, 2016, Fassnacht M*

## Структура опухолевых образований надпочечников

- «другие» **5%**
  - непаразитарные кисты
  - миелолипома
  - липома
  - нейrogenные опухоли
    - ганглионейрома,
    - нейробластома
    - шваннома
  - гемангиома
  - гематома
  - паразитарная киста (эхинококк)
  - псевдонадпочечниковые образования

*Management of Adrenal incidentalomas: European society of Endocrinology Clinical Practice guideline in collaboration with ENSAT, 2016, Fassnacht M*

**ИНЦИДЕНТАЛОМА – диагноз первичный.**  
Окончательный диагноз и показания к операции формируются на основании:

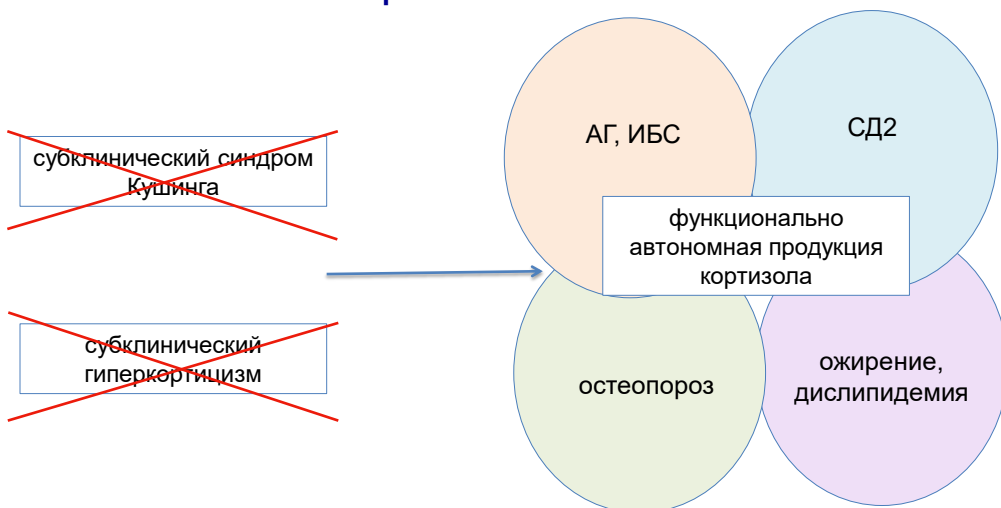
- **I** - исключения гормональной активности
- **II** - определения злокачественного потенциала опухоли

## Функционально-автономная продукция кортизола

- гиперпродукция кортизола по данным лабораторного обследования при условии отсутствия патогномоничных клинических признаков синдрома Кушинга

*Management of Adrenal incidentalomas: European society of Endocrinology  
Clinical Practice guideline in collaboration with ENSAT, 2016, Fassnacht M*

## Терминология

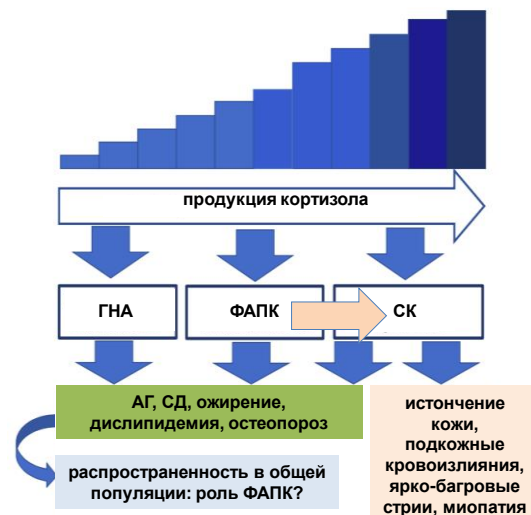


*Management of Adrenal incidentalomas: European society of Endocrinology  
Clinical Practice guideline in collaboration with ENSAT, 2016, Fassnacht M*

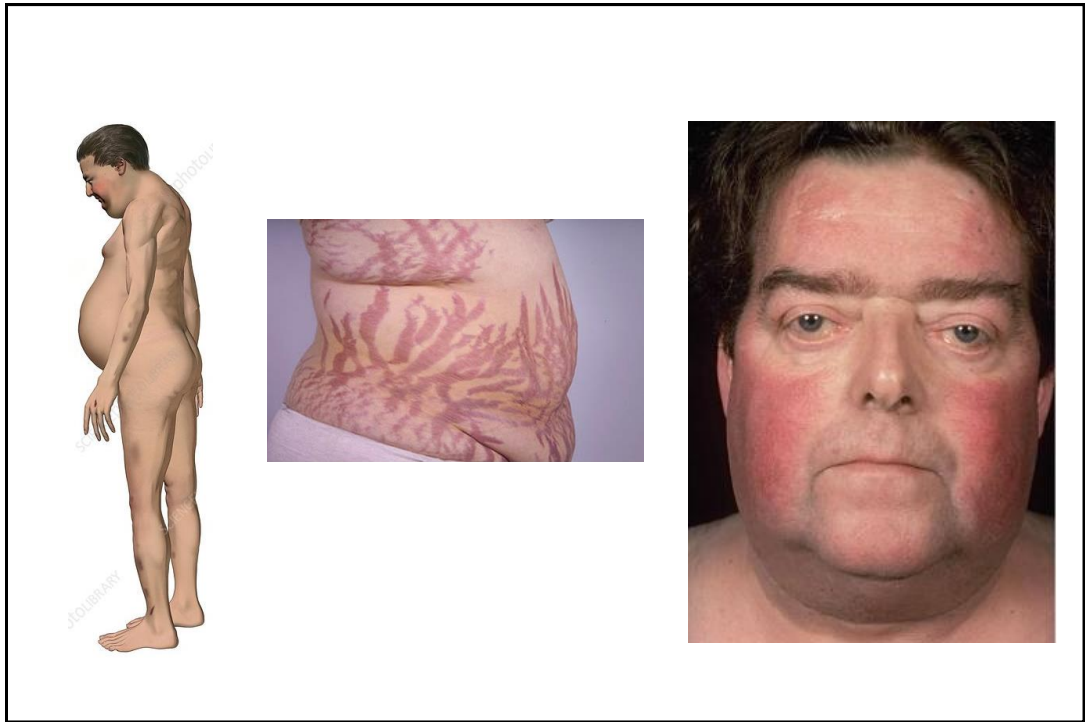
тест	ГНА	возможная ФАПК	ФАПК
НДТ 1 мг	< 1,8 мкг/дл (50 нмоль/л)	< 1,8-5 мкг/дл (50-138 нмоль/л)	> 5 мкг/дл (>138 нмоль/л)
св кортизол суточной мочи	N	N/↑	↑
св кортизол слюны	N	N/↑	↑
<u>АКТГ</u>	N	N/↓	↓↓
ДГЭА-С	N	N/↓	↓↓

Management of Adrenal incidentalomas: European society of Endocrinology  
Clinical Practice guideline in collaboration with ENSAT, 2016, Fassnacht M

## Критерии диагностики

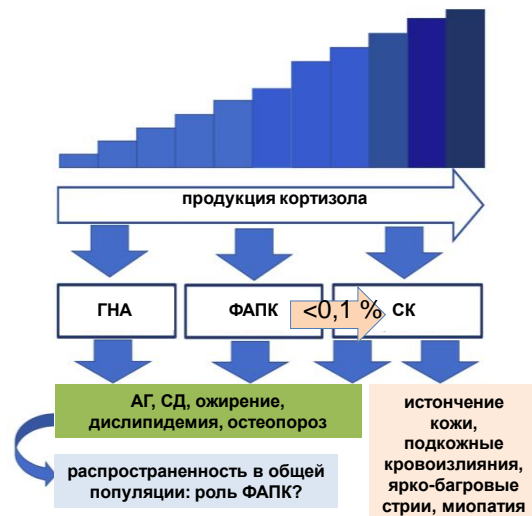


<sup>1</sup>Dellvanis DA Modern management of mild autonomous cortisol secretion, *Clinical pharmacology and Therapeutics*, Vol 0, NO, 2019,  
<sup>2</sup>Elhassan YS., Natural history of adrenal incidentalomas with and without mild autonomous cortisol exces: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* (2019)



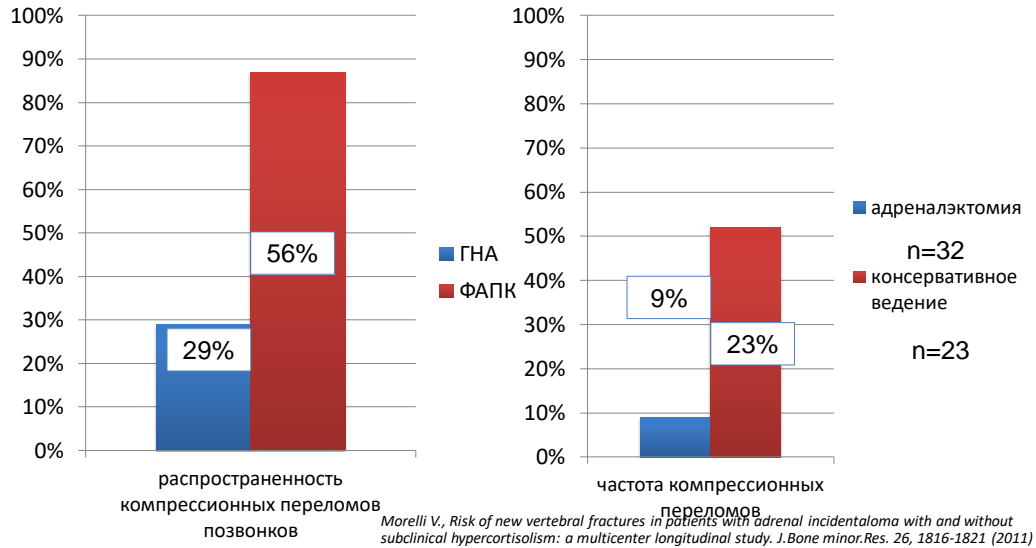
## Критерии диагностики

n=4121,  
32 иссл,  
50,2 мес



<sup>1</sup>Dellvanis DA Modern management of mild autonomous cortisol secretion, *Clinical pharmacology and Therapeutics*, Vol 0, NO, 2019,  
<sup>2</sup>Elhassan YS., *Natural history of adrenal incidentalomas with and without mild autonomous cortisol exces: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med* (2019)

## ФАПК и остеопороз (n=103, 24 мес)



### Clinical Practice Guideline

M Fassnacht and others

ESE and ENSAT guideline on adrenal incidentaloma

175:2

G1-G34

## Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors

Martin Fassnacht<sup>1,2</sup>, Wiebke Arlt<sup>3,4</sup>, Irina Bancos<sup>5,4,5</sup>, Henning Dralle<sup>6</sup>, John Newell-Price<sup>7,8</sup>, Anju Sahdev<sup>9</sup>, Antoine Tabarin<sup>10</sup>, Massimo Terzolo<sup>11</sup>, Stylianos Tsagarakis<sup>12</sup> and Olaf M Dekkers<sup>13,14</sup>

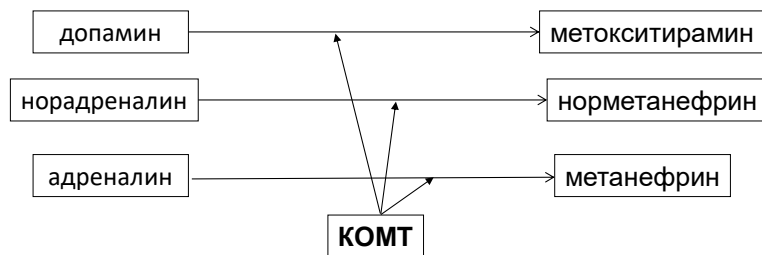
**R 4.6.** We recommend perioperative glucocorticoid treatment at major surgical stress doses as recommended by guidelines, in all patients undergoing surgery for an adrenal tumor where there is evidence of '(possible) autonomous cortisol secretion', i.e. who do not suppress to <50 nmol/L after 1 mg dexamethasone overnight.

Management of Adrenal incidentalomas: European society of Endocrinology Clinical Practice guideline in collaboration with ENSAT, 2016, Fassnacht M

## Тактика ведения



## Диагностика феохромоцитомы



Метод определения МН и НМ	чувствительность	Отрицательная прогностическая ценность	специфичность	Положительная прогностическая ценность
плазма	98,5%	98,9%	89%	89,3%
Суточная экскреция	95,6%	97,0%	87%	88,4%



## Клинические признаки феохромоцитомы

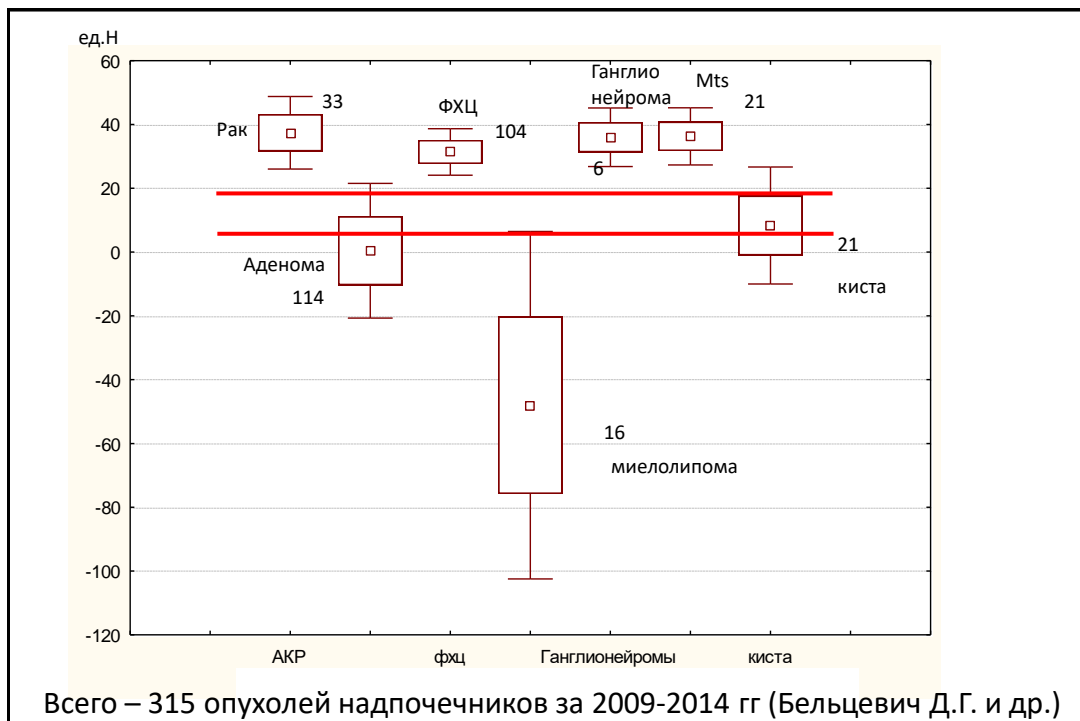
- повышение АД (пароксизмальное или постоянное);
- ортостатическая гипотония
- потливость
- головные боли
- ощущение внутренней дрожи, беспокойство
- запоры

## Диагностика феохромоцитомы

- ~~10% феохромоцитом~~ не имеют клинических проявлений.  
до 45-50% !

## Диагностика феохромоцитомы

- При 3-х кратном повышении в моче норметанефрина и 2-х кратном метанефрина специфичность достигает 98%.
- Серая зона
  - нейрогенный генез (психические и вегетативные расстройства)
  - гиперфункция мозгового слоя надпочечника (АГ)
  - лекарственные влияния
  - феохромоцитома с малой секреторной активностью
- Повышение специфичности метанефринов в «серой зоне»
  - скintiграфия MIBG-I <sup>123</sup> при ФХЦ специфичность 97%
  - определение нативной КТ-плотности <20 ед.Н – феохромоцитома маловероятна



## Диагностика феохромоцитомы

- При 3-х кратном повышении в моче норметанефрина и 2-х кратном метанефрина специфичность достигает 98%.
- Серая зона
  - нейрогенный генез (психические и вегетативные расстройства)
  - гиперфункция мозгового слоя надпочечника (АГ)
  - лекарственные влияния
  - феохромоцитома с малой секреторной активностью
- Повышение специфичности метанефринов в «серой зоне»
  - сцинтиграфия MIBG-I <sup>123</sup> при ФХЦ специфичность 97%
  - определение нативной КТ-плотности <20 ед.Н – феохромоцитома маловероятна
- При низкоплотных (по КТ) опухолях у нормотензивных пациентов диагностика феохромоцитомы не показана!

## Диагностика феохромоцитомы

- ~~вероятность герминальной~~ вероятность герминальной мутации при ФХЦ/ПГ до 45%

GEN	age of diagnosis	localization	secretion type	malignancy	other syndromic tumor
<b>VHL</b>	20 (since 7-8)	Adrenal (bilateral ~ 60%)	NE	low	CNS hemangioblastomas, renal cancer, NF-pancreatic-NET, retinal hemangiomas
<b>RET MEN2A</b>	30 (since 15)	Adrenal (bilateral ~ 60%)	EPI	low	MTC, hyperpara, Hirshprung disease Skin lichen amyloidosis
<b>RET MEN2B</b>	25 (since 12)	Adrenal (bilateral ~ 80%)	EPI	low	MTC, marfanoid syndrome mucose ganglioneuromatosis GIT
<b>SDHB</b>	30	Extraadrenal > adrenal	D>D+NE>NF	high	renal cancer, GIST, pituitary adenoma, breast and thyroid cancer, neuroblastoma, pulmonary chondroma
<b>SDHA</b>	25 and elder	Head and neck, rare – adrenal, extraadrenal	No data	No data	renal cancer, GIST, pituitary adenoma
<b>SDHC</b>	40	Head and neck	NF	low	renal cancer
<b>SDHD</b>	30	Head and neck (bilateral, multifocal) or extraadrenal	D>D+NE>NF	low	renal cancer, GIST, pituitary adenoma, pulmonary chondroma
<b>NF1</b>	40	Adrenal	EPI+NE	low	Café-au-lait spots, neurofibromas, peripheral nerve tumors, MTC (rare)
<b>SDHAF2</b>	30	Head and neck (multifocal)	No data	low	No data
<b>TMEM127</b>	40	Adrenal (bilateral)	EPI+NE	low	No data
<b>MAX</b>	30	Adrenal (bilateral)	NE>EPI	Moderate	No data
<b>FH</b>	25 and elder	Adrenal or extraadrenal rare – head and neck	No data	Moderate	Leiomyomas and renal cancer
<b>HRAS</b>	30 end elder	Adrenal	NE or EPI	low	No data
<b>HIF2A</b>	17-35	Extraadrenal	NE	No data	No data
<b>MDH2</b>	50	Extraadrenal	NE	No data	No data

Adopted by H.J.Timmers, 2017

## Первичный гиперальдостеронизм

- частота 5-10% пациентов с АГ;
- отсутствие специфических клинических проявлений;

## Зачем диагностировать ПГА

- результаты мета-анализа (n=3838 с ПГА)<sup>1</sup>:
  - ↑ ОНМК в 2.58                      ↑ ИБС в 1.77
  - ФП в 3.52                              СН в 2.05
  - развитие ХБП<sup>2</sup>
  - сахарный диабет 2 типа в 1.33
  - метаболический синдром в 1.53
  - переломы, депрессия, снижение качества жизни;
- доступность специфического лечения;
- важно своевременно! диагностировать;

<sup>1</sup>The Monticone S et al., Cardiovascular events and target organ damage in primary aldosteronism compared with essential hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6: 41–50.

<sup>2</sup>Iwakura Y et al. Predictors of decreasing glomerular filtration rate and prevalence of chronic kidney disease after treatment of primary aldosteronism: renal outcome of 213 cases. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 1593–8.

## Причины первичного гиперальдостеронизма

Альдостерон-продуцирующая аденома	30%
Идиопатическая двусторонняя гиперплазия надпочечников	60%
Односторонняя гиперплазия надпочечника	2%
Альдостерон-продуцирующая карцинома	<1%
Семейные формы	7-8%
Эктопическая альдостерон-продуцирующая аденома/карцинома	<0,1%

Young WF, Diagnosis and treatment of primary aldosteronism: practical clinical perspectives. *J Intern Med*, 2019 Feb, 285 (2): 126-148.

## Показания к исключению ПГА

- АГ > 150/100 мм рт ст x 3 в разные дни;
- АГ (>140/90 мм рт ст), на фоне  $\geq 3$  препаратов, включая диуретик;
- целевые цифры АД на фоне 4х и более препаратах;
- спонтанная/возникшая на фоне приема диуретиков гипокалиемия;
- АГ и инциденталома;
- АГ и апноэ (34%);
- АГ и отягощенный семейный анамнез по АГ/ОНМК в молодом возрасте (< 40 лет);
- АГ и родственник с ПГА;

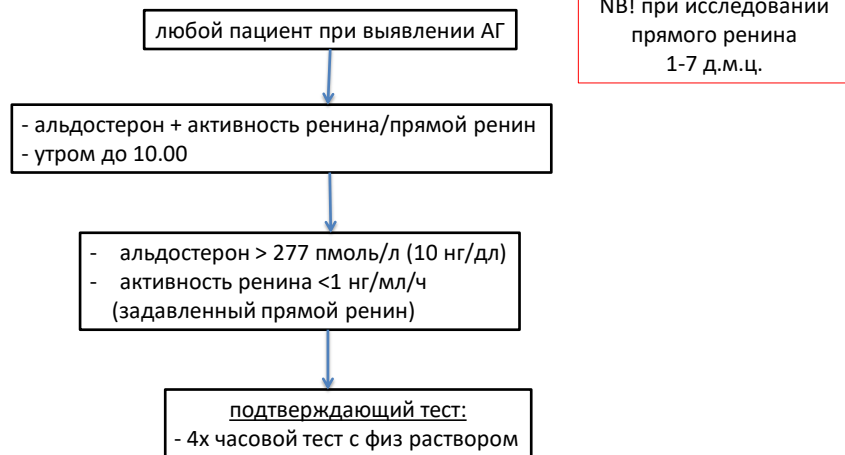
The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline, 2016, W.Young

## Показания к исключению ПГА

- всем пациентам с АГ 1 раз в жизни;
- при изменении течения АГ – повторно;

Young WF, Diagnosis and treatment of primary aldosteronism: practical clinical perspectives. J Intern Med, 2019 Feb, 285 (2): 126-148.

## Алгоритм диагностики




Young WF, Diagnosis and treatment of primary aldosteronism: practical clinical perspectives. J Intern Med, 2019 Feb, 285 (2): 126-148.

## Злокачественный потенциал опухоли

- Органоспецифические опухоли:
  - аденокортикальный рак
  - феохромоцитома
- Внеорганные опухоли
  - метастатическое поражение
  - лимфопролиферативные заболевания
  - саркомы
  - нейробластомы

World Health Organization Classification of Tumours



WHO OMS

International Agency for Research on Cancer (IARC)

4th Edition

**WHO Classification of  
Tumours of Endocrine Organs**

Edited by

Ricardo V. Lloyd  
Robert Y. Osamura  
Günter Klöppel  
Juan Rosai

International Agency for Research on Cancer  
Lyon, 2017

**Phaeochromocytoma** 8700/3

Current thinking is that all phaeochromocytomas have some metastatic potential. Therefore, the previous categories of benign and malignant phaeochromocytoma have been eliminated in favour of an approach based on risk stratification. Puta-

По современным представлениям любая феохромоцитома имеет метастатический потенциал, поэтому существовавшие ранее категории доброкачественной и злокачественной феохромоцитомы отменены в пользу подходов, опирающихся на стратификацию риска

## КТ-фенотип опухоли

### **Доброкачественный**

- опухоль до 4 см,
- однородной структуры,
- низкой нативной плотности (менее 10 HU)
- не требует 3-х фазного исследования



## КТ-фенотип опухоли

### **Злокачественный**

- высокая нативная плотность (более 10-15 HU)
- активный захват контраста в артериальную и венозную фазы
- задержка выведения контраста через 10 (15) минут после контрастирования (фаза вымывания, wash-out)
  - относительное вымывание < 40% и абсолютное < 60%;
- признаки инвазии и метастазирования

Характерно и для феохромоцитомы,  
дифференциальный диагноз - фракционированные метанефрины!

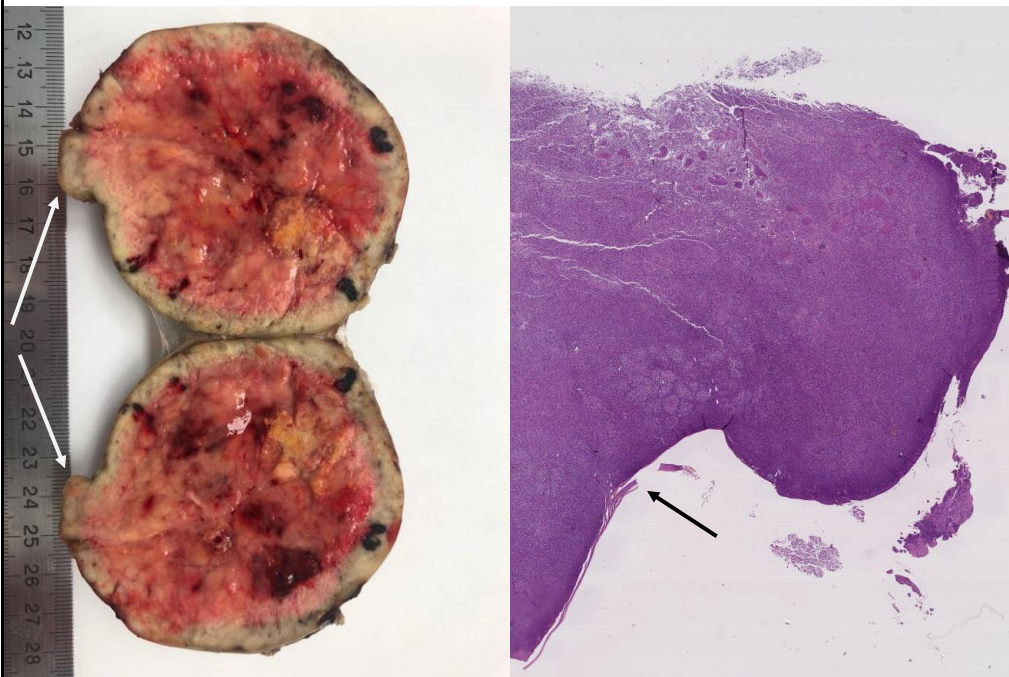
## КТ-фенотип опухоли

### **Неопределенный**

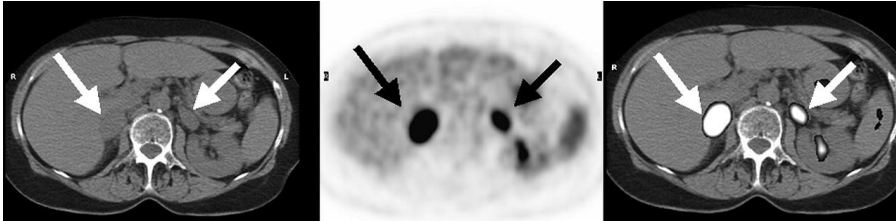
- опухоли высокой плотности менее 4 см
- опухоли низкой плотности более 4 см
- опухоли мозаичной плотности (в следствие неоднородной структуры)

## Показания к пункции

Цитология	феохромцитомы	АКР	метастаз
Чувствительность	<del>57%</del>	<del>59-71%</del>	87-95%
Специфичность	<del>57%</del>	<del>59-71%</del>	75-89%



## ПЭТ-<sup>18</sup>ФДГ

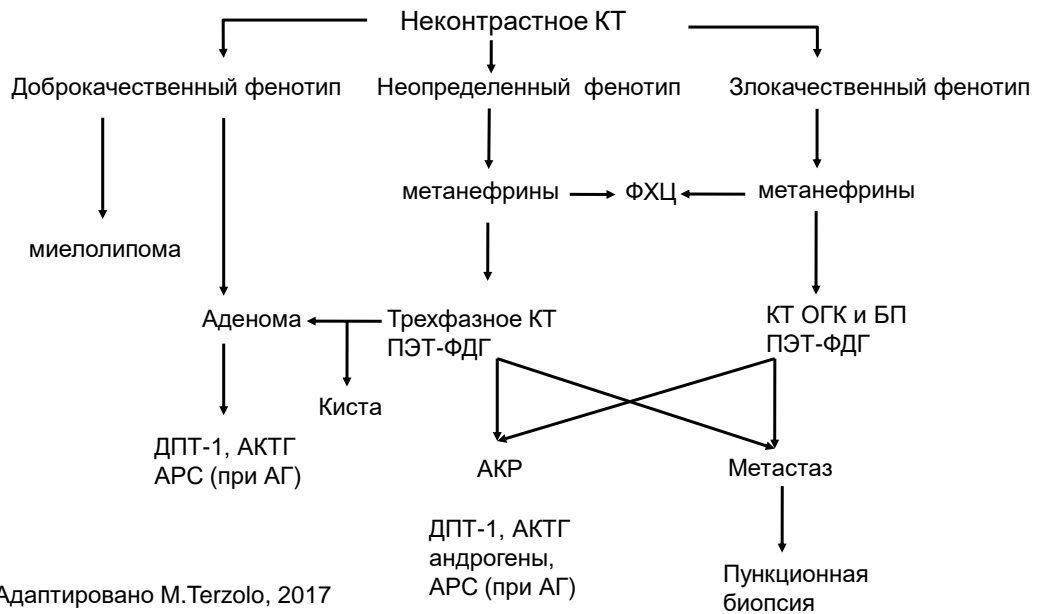


SUV cutoff = 3.1

Метод	чувствительность	Отрицательная прогностическая ценность	специфичность	Положительная прогностическая ценность
ПЭТ - <sup>18</sup> ФДГ	98.5%	98.9%	92%	89.3%
ПЭТ - КТ	100%	100%	98%	97%

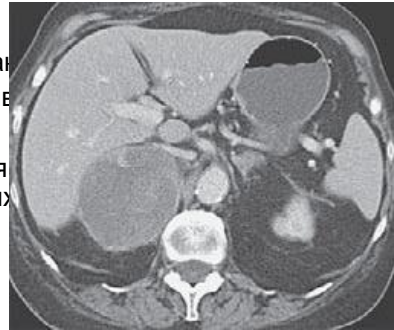
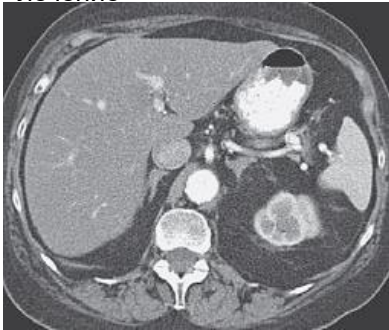
<sup>18</sup>F-FDG PET/CT in the Evaluation of Adrenal Masses. – U. Metser, E. Miller, H Lerman, G Lievshitz, S Avital, E Even-Sapir. - J Nucl Med - 2006-vol. 47 № 1. P. 32-37

## Алгоритм оценки злокачественного потенциала



## Динамическое наблюдение

- низкоплотные опухоли менее 4 см - не рекомендовано ??
  - неопределённый КТ фенотип злокачественности
    - ПЭТ ФДГ
    - КТ (или МРТ) через 3-6 месяцев - оценка размеров опухоли.
- рост на 20% макс размера (но не менее чем на 5 мм) – оперативное лечение



- ...льной а...  
...е прояв...
- ...одукция...  
...твующих...

Спасибо за внимание!



отделение эндокринологии с кабинетами  
«Диабетическая стопа» и «Нарушений дыхания во сне»  
«ЦКБ с поликлиникой» УДП РФ,  
8-495-532-91-96 [www.centerendo.ru](http://www.centerendo.ru)

### Эпидемиология феохромоцитом

- 0,05 – 0,1% аутопсий
- 0,2-0,6% пациентов с артериальной гипертензией
- 60% – аутопсийные находки
- 50% находок – не являлись причиной смерти.
- 6-8% инциденталом надпочечников
- В России не менее 70 тыс. больных

### ИНЦИДЕНТАЛОМА – диагноз первичный окончательный диагноз и показания к операции формируются на основании:

- I - исследование (или исключение) гормональной активности
- II - определение злокачественного потенциала опухоли

### Пациент Н., 52 лет (врач)

- кризовое повышение АД в течение года до 230\120 мм рт ст
  - сопровождающийся головными болями
  - выраженной пульсацией, тремором
- УЗИ – опухоль левого надпочечника 4,5 см
- дополнительного обследования не проводится
- коллеги: «диагноз ясен (феохромоцитома), необходима операция»
- Через 3 дня после УЗИ - эндоскопическая операция

### Пациент Н., 52 лет (врач)

- эндоскопическая адреналэктомия при стабильной (!) гемодинамике
- срочная биопсия – феохромоцитома
- послеоперационный период
  - гипотония
  - выраженная слабость
  - отсутствие аппетита
  - гектические вечерние подъемы Т
- гистология через 12 дней - **адренокортикальный рак**
- Через 5 мес – местный рецидив, лимфаденопатия

## Двусторонние инциденталомы надпочечников

- Выявляются в 15% наблюдений инциденталом
- Различия с односторонними опухолями в эпидемиологии и диагностике
  - Двусторонние аденомы
  - Макронодулярная двусторонняя гиперплазия
  - ВДКН
  - Метастатическая карцинома (25%)
  - Феохромоцитома
  - Инфекционные процессы (tbc, гистоплазмоз, бластомикоз)
  - Кровоизлияния (травма, АФЛС, сепсис, передозировка антикоагулянтов, менингококкемия)
- Требуется исключения надпочечниковой недостаточности!
- Показания к оперативному лечению не отличаются от односторонних инциденталом