

*На правах рукописи*

**СОЛДАТОВА  
Татьяна Васильевна**

**ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА  
СЛУЧАЙНО ВЫЯВЛЕННЫХ  
ОПУХОЛЕЙ НАДПОЧЕЧНИКА**

**14.01.02 – Эндокринология**

**АВТОРЕФЕРАТ  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук.**

**Москва - 2011**

Работа выполнена в ФГУ «Эндокринологический научный центр» Минздравсоцразвития России (директор- академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

**Научный руководитель**                      **Бельцевич Дмитрий Германович**  
доктор медицинских наук

**Официальные оппоненты:**                      **Романцова Татьяна Ивановна**  
доктор медицинских наук, профессор  
**Бондаренко Владимир Олегович**  
доктор медицинских наук, профессор

**Ведущее учреждение:** Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф.Владимирского

Защита состоится « 28 » сентября 2011г. В 14 часов на заседании Диссертационного Совета Д 208.126.01 при ФГУ «Эндокринологический научный центр» Минздравсоцразвития России по адресу: 117036, г. Москва, ул. Дм.Ульянова, д.11.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГУ «Эндокринологический научный центр» Минздравсоцразвития России  
Автореферат разослан « 4 » августа 2011г.

Ученый секретарь Диссертационного Совета  
доктор медицинских наук, профессор

Е.А.Трошина

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность проблемы.** В последние три десятилетия в связи с широким использованием УЗИ, КТ и МРТ отмечается «эпидемия» инциденталом различных органов. Термин «инциденталом» надпочечника является собирательным, включающим разнообразную по морфологии группу опухолей надпочечников, случайно выявленных при радиологическом обследовании. Выявленное образование может оказаться как гормонально неактивным, так и активно производящим различные гормоны, может исходить из различных зон надпочечника или иметь неспецифичную органную принадлежность, может быть как злокачественной, так и доброкачественной. По данным сводной аутопсийной статистики распространенность случайно выявленных опухолей надпочечника составляет от 1 до 32%, в среднем – 6% (Дедов И.И., Кузнецов Н.С. 2011, Young W.F. 2007). По данным КТ «случайные» образования надпочечника выявляются приблизительно у 4% обследованных пациентов (Cawood T. 2009). В возрасте до 30 лет инциденталом встречается приблизительно у 0,2% обследованных, но в группе пациентов старше 70 лет частота возрастает до 7%!

Большинство опухолей клинически не имеют гормональной активности, наиболее часто встречается аденома коры надпочечника (Ветшев П.С. 2009). Тактика обследования при инциденталом надпочечника до сих пор не определена, в литературе можно встретить самые противоречивые рекомендации относительно методов обследования таких больных и показаний к оперативному лечению. Оперативная активность в отношении опухолей надпочечников необоснованно высока, что приводит к снижению качества жизни. С другой стороны, недооценка гормональной активности приводит к осложнениям, связанным с неуправляемой гемодинамикой (при феохромоцитоме), с нераспознанной надпочечниковой недостаточностью (при субклиническом гиперкортицизме). Необоснованное большое число диагностических манипуляций приводит к значительным финансовым потерям.

Таким образом, актуальны два основных вопроса, которые необходимо решить: первый – доказательный диагноз в отношении гормональной активности опухоли, второй – определение злокачественного потенциала опухоли. В отношении первичной гормональной диагностики опухолей надпочечников клинические рекомендации имеют достаточную доказательную базу (Guidelines for Management of Patients with Primary Aldosteronism, 2008; Pheochromocytoma: recommendations for clinical practice

from the First International Symposium, 2007; The Diagnosis of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline, 2008). При оценке же злокачественного потенциала опухоли основными критериями, которые до сих пор используются при формировании показаний к операции, являются размер опухоли и возраст пациента. Данные по семиотике лучевых методов исследования достаточно обширны, однако, их интерпретация в отношении возможной злокачественности опухоли надпочечника крайне противоречива. До настоящего момента не определено место каждого из методов лучевой диагностики в алгоритме обследования при инциденталом надпочечника. Повсеместное увлечение пункционной биопсией опухолей надпочечников не продемонстрировало улучшения диагностических показателей при инциденталом, напротив, привело к росту осложнений, ложноположительным и ложноотрицательным заключениям. Все выше перечисленное послужило основанием для проведения нашей работы.

**Цель работы:** Оптимизировать результаты и повысить эффективность диагностики инциденталом надпочечников.

**Задачи исследования:**

1. Описать семиотику опухолей надпочечников при различных методах лучевой диагностики. Оценить чувствительность и специфичность различных критериев УЗИ, КТ и МРТ и пункционной биопсии в дифференциальном диагнозе опухолей надпочечников.
2. Оценить результаты 2-х летнего динамического наблюдения по предложенным критериям доброкачественных гормонально неактивных опухолей.
3. Разработать алгоритм диагностики инциденталом надпочечников.

**Научная новизна:**

1. Произведено сравнение диагностической значимости различных параметров УЗИ, КТ и МРТ в дифференцировке опухолей надпочечника и определении их злокачественного потенциала.
2. Установлены наиболее специфичные критерии злокачественного потенциала опухоли надпочечников.
3. Уточнены показания к лабораторному исследованию для исключения феохромоцитомы.
4. Определены показания к пункционной биопсии опухолей надпочечников.

5. Произведена оценка безопасности 2-х летнего динамического наблюдения по предложенным критериям доброкачественной гормонально-неактивной опухоли.

**Практическая значимость:** Разработан оптимальный алгоритм первичной диагностики инциденталом надпочечников. В результате применения предложенного диагностического алгоритма у больных с опухолью надпочечника:

- уменьшено число необоснованных операций при опухолях надпочечников;
- предложены критерии динамического наблюдения;
- повышена экономическая эффективность диагностики опухолей надпочечников.

**Апробация работы и публикации:** Основные положения диссертации представлены в виде устного доклада на Всероссийском конгрессе «Высокие технологии в эндокринологии» (Москва, ноябрь 2009 г), Международном научном форуме «Новообразования надпочечников и нейроэндокринные опухоли» ( Санкт-Петербург, 28-29 мая 2011г.). Диссертация апробирована на межотделенческой научной конференции ФГУ ЭНЦ 11 мая 2011г. По теме диссертации опубликовано 3 печатных работы.

**Объем и структура диссертации :** Диссертация изложена на 127 страницах машинописного текста, содержит 11 таблиц и 21 рисунок, состоит из введения, четырех основных глав, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 94 источника.

**Материалы и методы исследования.** Выделены 2 группы больных. 1 группа - больные, направленные в ФГУ ЭНЦ на консультацию по поводу инциденталомы (n=136) за 2009 и 2010гг. В результате проведенного гормонального и дополнительного топического обследования в этой группе выделена подгруппа из 76 пациентов (55,9%) для динамического наблюдения по признаку отсутствия гормональной активности и низкого злокачественного потенциала. В данной подгруппе было 25% мужчин (n=19) и 75% женщин (n=57) , средний возраст составил  $59 \pm 17$  лет. 60 пациентов 1 группы (44,1%) оперированы в отделении эндокринной хирургии ЭНЦ. Мужчин было 43,3% (n=26), женщин- 56,3% (n=34).

2 группа – 177 больных, оперированных в ЭНЦ с 2006 по 2010г. 32,2% составили мужчины (n= 57) и 67,8% женщины (n=120). Морфологические варианты удаленных опухолей представлены в **таблице 1**. На основании данных катамнеза, послеоперационного морфологического исследования проведен ретроспективный анализ для

оценки чувствительности и специфичности различных критериев УЗИ, КТ и МРТ в дифференциальной диагностике опухолей надпочечников.

**Таблица 1** Морфологические варианты удаленных опухолей во 2 группе.

Опухоли надпочечников, оперированные в 2006-10	Всего <b>177</b>
<b>Адренокортикальный рак</b>	<b>12</b>
<b>Феохромоцитома</b>	<b>69</b>
<b>Метастаз рака иной локализации</b>	<b>6</b>
<b>Аденома коры надпочечника</b>	<b>59</b>
<b>Миелолипома</b>	<b>14</b>
<b>Ганглионейрома</b>	<b>5</b>
<b>Киста</b>	<b>12</b>

Всем больным 1 и 2 группы были проведены гормональные исследования:

- утреннего кортизола плазмы на фоне подавляющего теста с 1 мг дексаметазона (автоматизированная система Vitros).
- экскреция метанефрина, норметанефрина в суточной моче определялась методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческих наборов фирмы IBL (Германия) для метанефрина и норметанефрина;
- при наличии АГ определяли альдостерон (Immunotech, РИА), активность ренина плазмы (Immunotech, РИА), прямую концентрацию ренина (автоматизированная система Jiason), а также проводилось определение соотношения альдостерон / активность ренина плазмы.

Гормональные исследования выполнены в лаборатории гормонального анализа ЭНЦ (заведующий – д.м.н., профессор Н.П.Гончаров) и биохимического анализа (заведующий- А.В.Ильин).

Всем больным было произведено УЗИ в отделении ультразвуковой диагностики ЭНЦ на аппаратах экспертного класса Aloka альфа 10, Toshiba Aplio XG 790 с использованием конвексных датчиков с частотой 3,5-5,0Мг.

КТ проводилась на объемно-динамическом МСКТ Aquilion One-320 (фирма Toshiba) с использованием контрастного вещества « Оптирей-350 » по 90 мл внутривенно. Проводилось трехфазное исследование с определением плотности образований по шкале Хаунсфилда до контрастного усиления, в артериальной, венозной фазе, а также в отсроченной фазе (через 10 минут после введения контрастного вещества). Оценивалась плотность опухолевой ткани. Оценка вторичных изменений (очаги

некроза, кальцинаты) носила описательный характер. Во 2 группе КТ было проведено 155 пациентам, 64 (41,2%) с использованием контрастного вещества. В 1 группе КТ было проведено больным, не прошедшим исследование до обращения в ЭНЦ, что составило 75 исследований, 53% (n=40) из них с использованием контрастного вещества.

Стандартное МРТ проводилась в отделение МР- томографии (заведующий д.м.н. Воронцов А.В.) на МР- томографе Siemens Magnetom Impact напряженностью магнитного поля 1 Тл. Всего в обеих группах было выполнено 70 МР-исследований.

Всем оперированным больным выполнено плановое гистологическое исследование в лаборатории патоморфологического анализа ЭНЦ (зав. лабораторией - проф., д.м.н. Абросимов).

У 9 больных в связи с наличием в анамнезе рака вненадпочечниковой локализации выполнена чрескожная пункционная биопсия (профессор Ю,В.Кулезнева, отд. малоинвазивных вмешательств 68 ГКБ).

Статистический анализ результатов исследования был выполнен с помощью программы STATISTICA (StatSoft, USA, ВЕРСИЯ 6.0), Microsoft Excel. Количественные признаки, имеющие приближенно нормальное распределение, описывались в виде  $M \pm SD$ . Количественные признаки, не имеющие приближенно нормального распределения, а также количественные признаки выборок малых объемов независимо от вида распределения описывались медианой и интерквартильным размахом  $Me(X^{1/4}; X^{3/4})$ . За критический уровень значимости принималось значение  $p=0,05$ .

### **Результаты и их обсуждение.**

#### **Семиотика опухолей надпочечников.**

Сводные данные по топической семиотике различных морфологических типов опухолей надпочечников приведены в **таблице 2**.

<b>Тип опухоли</b>	<b>Размер (mediana) См</b>	<b>Контур</b>	<b>Структура</b>	<b>Эхогенность</b>	<b>Двустороннее поражение</b>
<b>Аденома</b>	2,9±1,9	Четкий, ровный	Однородная	Гипоэхогенная	20,3%
<b>АКР</b>	12,1±3,8	Вариабелен	Однородная или неоднородная	Гипоэхогенная	16,6%

<b>Феохромоцитома</b>	5,6±2,7	Вариабелен	Вариабельна, нередко-жидкостные зоны и кальцинаты	Гипоэхогенная	19,7%
<b>Миелолипома</b>	5,2±3,1	Четкий, ровный	Однородная	Гиперэхогенная	
<b>Киста</b>	5,5±2,3	Четкий, ровный	Однородная	Анэхогенная	
<b>Ганглионейрома</b>	7,1±1,5	Четкий, неровный	Неоднородная	Гипоэхогенная	
<b>Метастаз</b>	Вариабелен, чаще ≤3см	Четкий, ровный		Гипоэхогенная	20%

**Таблица 2.** Топическая семиотика различных морфологически форм опухолей надпочечников.

Проанализированы данные **УЗИ** пациентов с *феохромоцитомой* (n=69). Феохромоцитома надпочечниковой локализации выявлялась преимущественно, как гипоэхогенная опухоль округлой или овальной формы с четкими (в 15 наблюдениях-полициклическими) контурами опухоли. При сопоставлении с послеоперационными макроскопическими данными причиной этому являлось первично множественное опухолевое поражение в пределах одного надпочечника. При увеличении размеров опухоли более 4 см внутренняя структура образования становится неоднородной, с наличием анэхогенных участков и гиперэхогенных включений с четкой акустической тенью (кальцинаты). При *АКР* (n=12) у 6 пациентов опухоли выявлялись в виде большемерных (в 2 наблюдениях - двусторонних) образований неправильной формы, с неровными контурами, неоднородной структурой. В этих наблюдениях выявлялись паравазальные образования аналогичной опухолевой структуры. У других 6 пациентов опухоли имели округлую форму с четкими контурами, структура была однородной, эхогенность пониженной. Размер опухолей при АКР составил от 4 до 19 см, медиана размера АКР 12,1±3,8 см. Во всех наблюдениях ткань пораженного надпочечника на **УЗИ** не определялась. *Аденома* надпочечника (n=59) при **УЗИ** выявлялась, как гипоэхогенная опухоль с четким, ровным контуром, как правило, однородной внутренней структуры. Максимальный размер аденомы составил 8,5 см, минимальный 1 см. 12 пациентов имели двустороннее поражение. Медиана размера аденом надпочечника составила 2,9±1,9 см. *Миелолипома* (n=14) при **УЗИ** выявляется как однородное гиперэхогенное образование правильной округлой или овальной формы, с четкими ровными контурами. *Киста* надпочечника (n=12) при **УЗИ** имела



вид анэхогенного образования, округлой или овальной формы, с четкими ровными контурами, с акустическим эффектом дорсального усиления. В некоторых наблюдениях отмечались внутрикистозные перегородки, в 2 наблюдениях – частично кальцинированная капсула. Размер кист варьировал от 3,5 до 12 см. Медиана размера кист надпочечника составила  $5,5 \pm 2,3$  см. *Ганглионейрома* надпочечника (n=5) при УЗИ определялась в виде гипоэхогенной опухоли округлой или овальной формы, в 3 наблюдениях - с множественными мелкими гиперэхогенными включениями без акустической тени. Размер варьировал от 5 до 10 см. Медиана размера ганглионейром составила  $7,1 \pm 1,5$  см.

### **МРТ- семиотика опухолей надпочечников.**

При *феохромоцитоме* (n=19) на T2-взвешенных изображениях отмечается высокая интенсивность отраженного сигнала (по отношению к печени). Как и при УЗИ, может отмечаться бугристый, полициклический контур опухоли при первично-множественном поражении надпочечника, часто выявляется неоднородность внутренней структуры. *АКР* у 12 пациентов на МРТ выявлялся в виде больших изоинтенсивных на T-1 взвешенных срезах опухолей с неоднородной структурой, резко гиперинтенсивных (n=8), умеренно и изоинтенсивных (n=4) на T2-взвешенных изображениях. Во всех наблюдениях ткань пораженного надпочечника на МРТ не определялась. В половине наблюдений контуры были ровные четкие. *Аденома* надпочечника при выполнении МРТ (n=24) выявлялась, как изо- или гипоинтенсивная опухоль (независимо от выбранного режима изображения), с четким ровным контуром, как правило, однородной внутренней структуры. *Миелолипома* (n=6) при МРТ выявляется как однородное округлое или овальное гиперинтенсивное на T1- взвешенных изображениях с четкими ровными контурами. *Киста* надпочечника (n=6) при МРТ имела вид изоинтенсивного округлого образования, в 1 наблюдении было высказано предположение о наличии кисты, в 5 наблюдениях фигурировал диагноз опухоли солидного строения.

*Ганглионейрома* надпочечника (n=3) при МРТ определялась в виде округлого или овального образования с четким контуром, изоинтенсивного в T-1-режиме, гиперинтенсивное в T-2-режиме.

### **КТ- семиотика опухолей надпочечников.**

При КТ *феохромоцитомы* (n=49) выявляются, как образования неоднородной структуры, округлой или овальной формы, в части наблюдений выявляются кальцинаты. Минимальное значение нативной плотности составило 25ед.Н, максимальное 38 ед.Н. Медиана нативной плотности  $31,4 \pm 3,7$  ед.Н. У 19 больных с феохромоцитомой исследована плотность в различные фазы контрастирования. Медиана амплитуды между нативной плотностью и максимальным накоплением в артериальную или венозную фазы составила  $62 \pm 19$  ед.Н. В отсроченную фазу контрастирования (через 10 мин. после введения контраста) медиана выведения контраста (wash out) составила  $19 \pm 11\%$  от амплитуды между нативной плотностью и максимальной в артериальную или венозную фазу.

КТ-признаки *АКР* (n=12) неспецифичны по отношению к размерам и характеристикам контуров таких опухолей при УЗИ и МРТ. Образования большого размера в той или иной степени сдавливают или смещают соседние органы и сосудистые структуры. Минимальное значение нативной плотности при АКР составило 28ед.Н, максимальное -50 ед.Н. Медиана нативной плотности  $37,4 \pm 5,8$  ед.Н. У 8 больных исследованы параметры плотности в различные фазы контрастирования. Медиана амплитуды между нативной плотностью и максимальным накоплением в артериальную или венозную фазы составила  $44 \pm 18$  ед.Н. В отсроченную фазу контрастирования медиана выведения контраста составила  $21 \pm 16\%$ .

*Аденомы* надпочечников (n=59) при КТ выявлялись, как небольшие образования однородной структуры, невысокой нативной плотности (от -22 до 30 ед. Н, медиана  $0,4 \pm 10,7$  ед. Н). Как правило, отчетливо визуализировалась ткань надпочечника. В разные фазы контрастирования у 17 больных с аденомами медиана амплитуды между нативной плотностью и максимальным накоплением в артериальную или венозную фазы составила  $56 \pm 11$  ед.Н. В отсроченную фазу контрастирования медиана задержки контраста составила  $71 \pm 15\%$ .

*Миелолипома* (n=12) при КТ выявляется, как однородное округлое или овальное образование с четкими ровными контурами, наиболее низкой нативной КТ-плотностью (от -88 до -6, медиана составила  $-48 \pm 27,7$  ед Н). У 7 пациентов с миелолипомами в разные фазы контрастирования отмечены следующие показатели: медиана амплитуды между нативной плотностью и максимальным накоплением в артери-

альную или венозную фазы составила  $72 \pm 16$  ед.Н, в отсроченную фазу контрастирования медиана выведения контраста составила  $58 \pm 21\%$ .

*Киста* надпочечника (n=11) при выполнении КТ определялась как округлое образование, в 5 наблюдениях было высказано предположение о наличии кисты, в 6 наблюдениях фигурировал диагноз опухоли солидного строения. Нативная плотность кист в нашем исследовании была от -7 до 15 ед. Н, медиана составила  $6 \pm 8,2$  ед.Н. Однако, в отличие от других вариантов опухолей надпочечников в различные фазы контрастирования ни в одном из наблюдений плотность не изменилась по отношению к нативной.

*Ганглионейрома* надпочечника (n=5) при КТ определялась в виде округлого или овального образования с четким контуром, неоднородной структуры. Нативная плотность ганглионейром была от 31 до 42 ед. Н, медиана  $36,6 \pm 5$  ед.Н. Накопление контраста незначительное, амплитуда плотности при контрастировании ганглионейром (n=4) составила  $11,5 \pm 1,9$  ед.Н, во всех наблюдениях отмечена длительная задержка контраста.

Проанализированы КТ-данные у больных с подозрением на надпочечниковые *метастазы рака* иной (вненадпочечниковой) локализации (n=9), диагноз подтвержден у 6 больных. Из них у 3 больных в анамнезе рак почки, у 2 больных - рак предстательной железы. У 1 пациента в анамнезе рак желудка. Нативная КТ-плотность при *метастатическом поражении* составила от 36 до 52 ед. Н, медиана  $43,6 \pm 9$  ед.Н. Накопление контраста было высокоамплитудным (n=3), медиана составила  $51,5 \pm 21,1$  ед.Н, во всех наблюдениях отмечена длительная задержка контраста. Еще у 3 пациентов с отягощенным онкологическим анамнезом отмечена низкая нативная КТ-плотность, соответствующая аденомам, диагноз метастаза в надпочечник был отвергнут. Показатели плотностных КТ характеристик мы приводим в **таблицах 3 и 4.**

**Таблица 3.** Сравнение нативной КТ-плотности различных морфологических вариантов опухолей. Различия между показателями, отмеченными \* и \*\* являются статистически значимыми (p < 0,01).

Морфологический вариант опухоли	Число больных	Нативная плотность ( ед. Н)		
		Min	Max	Mediana
<b>Феохромоцитома</b>	49	25	38	$31,4 \pm 3,7^*$
<b>АКР</b>	12	28	50	$37,4 \pm 5,8^*$
<b>Метастазы</b>	6	36	52	$43,6 \pm 9^*$
<b>Ганглионейрома</b>	5	31	42	$36,6 \pm 5^*$

<b>Киста</b>	11	-7	15	6±8,2**
<b>Миелолипома</b>	12	-88	-6	-48±27,7**
<b>Аденома</b>	59	-22	30	0,4±10,7**

**Таблица 4.** Сравнение КТ-плотности различных морфологических вариантов опухолей надпочечников в момент максимального захвата контраста и в отсроченную фазу (через 10 мин. после введения контраста). Различия между \* и \*\* статистически значимы ( $p < 0,01$ ).

Морфологический вариант опухоли	Число больных	Фазы контрастирования	
		Артериальная + венозная	Wash out через 10 мин
		Амплитуда (макс – натив) М±SD. Ед.Н	Отсроч. – натив. /амплит., М±SD в %
<b>Феохромоцитома</b>	19	62±19	19±11*
<b>АКР</b>	8	44±18	21±16*
<b>Метастазы</b>	3	51,5±21,1	11±9*
<b>Ганглионейрома</b>	4	11,5±1,9	Нет
<b>Аденома</b>	17	56±11	71±15**
<b>Киста</b>	6	Нет	Нет
<b>Миелолипома</b>	7	72±16	58±21**

**Таблица 5.** Частота встречаемости различных морфологических вариантов опухолей надпочечников в зависимости от размеров образований. Различия между \* и # статистически значимы ( $p < 0,005$ ).

Морфологические варианты	Размеры						Всего
	< 4см		4-6см		> 6см		
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
<b>Феохромоцитома</b>	21	30,5	35	50,7	13	18,8	69
<b>АКР</b>	0 #		4 #	33	8 #	67	12
<b>Метастаз</b>	4	66,6	2	33,4	0		6
<b>Аденома</b>	37*	62,7	18 *	30,6	4 *	6,7	59
<b>Миелолипома</b>	0		6	42,8	8	57,2	14
<b>Ганглионейрома</b>	0		2	40	3	60	5
<b>Киста</b>	2	16,6	5	41,7	5	41,7	12
<b>Всего</b>	64		72		41		177

Для оценки злокачественного характера опухоли наиболее часто использовался такой критерий, как размер опухоли. По данным одних авторов показанием к адреналэктомии был размер опухоли 4см, другие авторы предлагают использовать пороговое значение размера опухоли -5см. При размере более 6 см риск АКР возрастает

до 25%. В **таблице 5** представлена частота встречаемости различных вариантов опухолей в зависимости от размера. Было выделено три группы ( $< 4\text{см}$ ,  $4\text{-}6\text{см}$  и  $>6\text{см}$ ). В случае АКР 67% опухолей имели размеры более 6 см, и лишь 33% - от 4 до 6см. Но вместе с тем 30,6% аденом также имели размеры от 4 до 6см. Таким образом, использование лишь размерного критерия  $> 4\text{см}$  в оценке вероятного злокачественного потенциала опухоли привело бы к увеличению ложноположительных результатов и необоснованных оперативных вмешательств. Диагностический комплекс размер опухоли и нативная КТ-плотность повышает специфичность такого критерия, как размер опухоли.

### **Оценка чувствительности и специфичности УЗИ, КТ, МРТ, пункционной биопсии в дифференциальном диагнозе опухолей надпочечников.**

При выполнении УЗИ, КТ, МРТ все опухоли надпочечников (в т.ч. двусторонние), независимо от размера были успешно выявлены. Таким образом, чувствительность всех методов лучевой диагностики в отношении выявления опухолей надпочечников является достоверно высокой (100%). Исходя из физических особенностей **УЗИ**, мы не установили каких-либо различий между УЗ-критериями АКР, феохромоцитом и аденом надпочечников больших размеров. Все указанные опухоли имели гипэхогенную структуру, среди феохромоцитом отмечались полициклические опухоли, имеющие вследствие этого бугристый контур, в то же время среди 12 больных с адренокортикальным раком у 6 контуры опухоли были четкими, структура однородная. Чувствительность и специфичность УЗИ оказалась абсолютной (100%) для миелолипом и кист надпочечников. Таким образом, УЗИ надпочечников эффективно при выявлении опухоли; целесообразно для динамического контроля за размерами опухоли, а так же при дифференциальном диагнозе опухолей надпочечника с кистами и миелолипомами, так как в отношении именно этих морфологических форм отмечается высокая специфичность метода. Дифференциальный диагноз АКР и аденом надпочечников больших размеров на основании УЗИ нецелесообразен.

При выполнении **МРТ** при феохромоцитоме и АКР была отмечена наиболее высокая интенсивность сигнала (по сравнению с паренхимой печени) на T2-взвешенных изображениях. Однако при анализе изображений в наблюдениях, когда сочетались аденомы надпочечников и изменения печени (например, жировой гепатоз, гепатит) был отмечен гиперинтенсивный T2-сигнал у 7 из 24 больных. Основным не-

достатком метода является невозможность количественной оценки плотностных характеристик, в связи с чем затруднена задача выделения группы доброкачественных опухолей, в отношении которых возможно динамическое наблюдение. При МРТ лишь в 1 наблюдении из 6 было высказано предположение о кистозной природе образования, в 5 наблюдениях поставлен диагноз опухоли солидного строения. При миелолипоме (n=6) по данным МРТ всем пациентам был поставлен неспецифический диагноз (опухоль надпочечника). Таким образом, применение МРТ высокочувствительно с точки зрения выявления опухоли, динамического наблюдения за размерами опухоли, однако, метод мало специфичен для определения злокачественного потенциала опухоли.

При оценке данных КТ описательные характеристики опухоли, также как и при УЗИ и МРТ не являются определяющими в дифференциальном диагнозе инциденталом. Тем не менее, четко прослеживается тенденция на разделение опухолей по признаку нативной плотности. Отмечается высокая нативная плотность у АКР ( $37,4 \pm 5,8$  ед. Н), феохромоцитомы ( $31,4 \pm 3,7$  ед. Н), ганглионейромы ( $36,6 \pm 5$  ед. Н) и метастазов ( $43,6 \pm 9$  ед. Н) рака иной локализации. С другой стороны, отмечается низкая плотность у аденом надпочечника ( $0,4 \pm 10,7$  ед. Н) независимо от отсутствия или наличия гормональной активности, миелолипом ( $-48 \pm 27,7$  ед. Н) и кист надпочечников ( $6 \pm 8,2$  ед. Н). Различия между указанными группами высокой и низкой нативной КТ-плотности статистически значимы ( $p < 0,01$ ).

Исходя из эпидемиологических показателей инциденталом, наиболее актуальным вопросом является дифференциальный диагноз между гормонально-неактивными аденомами и АКР, т.е. определение злокачественного потенциала опухоли надпочечника. В этом отношении показатели высокой нативной КТ-плотности продемонстрировали абсолютную чувствительность (ни один АКР не был пропущен), специфичность составила 95% (3 из 59 больных с аденомами 4, 5 и 6 см в диаметре продемонстрировали нативную КТ-плотность более 25 ед.Н. и были прооперированы). Несмотря на полученные нами данные о быстром вымывании контраста в отсроченную фазу, именно у больных, у которых при аденоме была отмечена относительно высокая нативная плотность, наблюдалось замедленное вымывание контраста.

На основании плотностных КТ-характеристик дифференциальный диагноз между АКР и феохромоцитомой практически невозможен. Однако, при достижении

феохромоцитомой размеров более 3 см нами не отмечено ни одного наблюдения, когда уровень метилированных производных метанефринов не был бы достоверно повышен. Таким образом, рассматривая диагностический комплекс нативной КТ-плотности + определение фракционированных метанефринов, нужно констатировать его абсолютную чувствительность в отношении феохромоцитомы (ни одна феохромоцитома не была пропущена). Специфичность составила 94% (за счет 3 больных с ганглионейромами, которые имели высокую нативную плотность и значительно повышенный уровень норметанефрина).

Уровень суточной экскреции фракционированных метанефринов (метанефрина и норметанефрина) был значительно повышен, что свидетельствовало о наличии опухолевой секреции катехоламинов. Медиана уровня фракционированных метанефринов при различных вариантах опухолей надпочечников представлена в таблице 6.

	Феохромоцитома (n=69)			Нехромаффинные опухоли (n=114)		Ганглио- нейромы (n=3) (повышен НМ)
	Тип секреции			С нор- мальными показате- лями	С ложнополо- житель- ными ре- зультата- ми (12 - по- выш. НМ)*	
	Адрена- линовый (М)	Норадре- налино- вый (НМ)	Сме- шан- ный			
Уровень МПК	◆1657± 452	◆4512± 1290	◆4390± 1100	* 291±134	*512±132	◆1871 ±129

\* - морфологическую структуру опухолей при ложноположительных заключениях см. в тексте. (N – метанефрин до 340, норметанефрин до 430мкг/с)

**Таблица 6.** Медиана уровня фракционированных метанефринов при различных вариантах опухолей надпочечников, различия между показателями, отмеченными ◆ и \* , статистически значимы ( p <0,01).

Чувствительность метода фракционированных метанефринов в отношении феохромоцитомы составила 100% .Специфичность метода несколько ниже. В нашем исследовании отмечено повышение уровня норметанефрина у 12 больных из 114 пациентов с опухолями надпочечников нехромаффинного генеза (у 1 больной с АКР, у 2 больных с миелолипомами, у 9 больных с аденомами коры надпочечника). Медиана повышения уровня норметанефрина в этих наблюдениях составила 512±132 мкг/сут (N до 430), что по амплитуде значительно отличалось от пациентов с феохромоцитомой. Для исключения феохромоцитомы у 5 пациентов проводилась проба с клофелином (у всех нормализация экскреции норметанефрина), у 3 сцинтиграфия с метайодбензилгуанидином- $I^{123}$  (накопления не отмечено), у 4 - повторное исследование су-

точной мочи после отмены препаратов, которые могли повлиять на специфичность метода (повторный уровень в норме). У 3 пациентов с ганглионейромами надпочечника отмечено повышение уровня норметанефрина до значительных цифр ( $1871 \pm 129$  нмоль /сут ). У этих больных опухоли 4, 8 и 12 см в диаметре имели высокую нативную КТ-плотность, что не противоречило диагнозу феохромоцитомы. У пациентов не было АГ. После оперативного лечения уровень суточной экскреции норметанефрина нормализовался. Таким образом, специфичность метода экскреции фракционированных метанефринов составила 86,8%, при проведении дополнительных методов специфичность достигает 97,4%.

У всех 59 пациентов с аденомами при выявлении низкой нативной плотности по КТ независимо от наличия или отсутствия АГ диагноз феохромоцитомы не подтвердился. Из этого следует, что при опухолях надпочечника солидного строения с низкой нативной КТ-плотностью определение метилированных производных катехоламинов нецелесообразно. Для повышения специфичности метода определения фракционированных метанефринов при опухолях надпочечников используют пробу с клофелином, сцинтиграфию с МИБГ, исследование хромогранина А. По результатам нашей работы можно сделать вывод, что при **низкой нативной КТ-плотности** опухоли надпочечника солидного строения повышение уровня фракционированных метанефринов можно считать ложноположительным. Таким образом, показатель нативной КТ-плотности необходимо учитывать при трактовке результатов уровня фракционированных метанефринов.

**Предоперационное цитологическое исследование.** В нашем исследовании пункция опухоли надпочечников произведена у 22 больных. У 5 пациентов с АКР показания к пункции были сформулированы и выполнены в других лечебных учреждениях. Во всех наблюдениях АКР опухоли имели размер более 10 см. Только у 2 больных на фоне некротического детрита выявлены клетки злокачественной опухоли, у 2 пациентов – подозрение на феохромобластому, у 1 – двукратно получен неинформативный материал. Таким образом, правильный диагноз АКР при предоперационном цитологическом исследовании установлен в 2 из 5 наблюдений (чувствительность 40%), в 1 наблюдении вызвал осложнение, ни в одном случае не повлияв на лечебную тактику. У 8 пациентов с феохромоцитомой показания к пункции были сформулированы так же, как при АКР в других лечебных учреждениях. Пунктированные опухоли



имели размер от 6 до 12 см. В 5 из 8 наблюдений уровень фракционированных метанефринов был значительно выше референсных значений, не вызывая сомнений в диагнозе феохромоцитомы. Результаты цитологического исследования у больных с феохромоцитомой звучали следующим образом: у 2 диагноз злокачественной опухоли коры надпочечника, у 3 – опухоль хромаффинной ткани, у 3 результат исследования неинформативен. У 1 больной в результате пункции развился пневмоторакс. Таким образом, правильный диагноз феохромоцитомы при предоперационном цитологическом исследовании установлен в 3 из 8 наблюдений (чувствительность 37,5%). В 1 наблюдении вызвал осложнение.

У 9 больных чрескожная пункционная биопсия проводилась в связи с наличием в анамнезе рака вненадпочечниковой локализации. У 6 пациентов из 9 выявлены метастазы в надпочечники (3 - рак почки, 2 - рак предстательной железы, 1 - рак желудка). 3 пункции были неинформативными: однако у 1 больной гистологически подтверждена светлоклеточная аденома надпочечников, у 2 больных на основании длительного наблюдения и низкой нативной КТ-плотности не было достаточных оснований подозревать метастазы рака иной локализации. Пункционная биопсия позволила у всех больных выявить метастазы опухолей иной локализации в надпочечник. Чувствительность пункционной биопсии при подозрении на метастазы составила 100%.

Таким образом, метод пункционной биопсии опухолей надпочечников имеет высокую чувствительность при дифференциальном диагнозе метастатического поражения надпочечников. В остальных случаях (когда нет анамнестических данных о раке иного органа) чувствительность и специфичность метода малы, результаты цитологического исследования не влияют на лечебную тактику. Показанием к применению метода пункционной биопсии опухолей надпочечников является отягощенный онкологический анамнез. Сводные данные по сравнению специфичности различных методов исследования представлены в **Таблице 6**:

Специфичность (%)	АКР	Феохромоцитома (с учетом метилированных катехоламинов)	Аденома	Миелолипома	Метастаз
КТ	95*	94 <sup>1</sup>	94•	100°	100''
УЗИ	50**	95 <sup>1</sup>	50••	100°	50'
МРТ	50**	95 <sup>1</sup>	50••	50°°	50'
Пункционная	55*	55 <sup>11</sup>	—	—	100''

биопсия					
---------	--	--	--	--	--

**Таблица 6.** Специфичность различных методов обследования в дифференциальной диагностике опухолей надпочечников. Различия между \* и \*\*, <sup>1</sup> и <sup>11</sup>, <sup>o</sup> и <sup>oo</sup>, • и ••, <sup>o</sup> и <sup>oo</sup>, ' и " статистически значимы (p< 0,01).

**Результаты динамического наблюдения гормонально-неактивных опухолей.**

Из 1 группы выделены 76 больных, которые в связи с отсутствием показаний к операции подверглись динамическому наблюдению. Возраст больных колебался от 21 до 83 лет, медиана возраста составила 59±17 лет. Критериями выделения в группу являлись:

- отсутствие гормональной активности:

- метанефрин + норметанефрин суточной мочи;
- утренний кортизол на фоне ночного подавляющего теста с 1 мг дексаметазона;
- при наличии АГ – определение утреннего уровня альдостерона, активности ренина плазмы, уровня калия на фоне диеты без ограничения соли, при отсутствии приема антагонистов минералокортикоидных рецепторов.

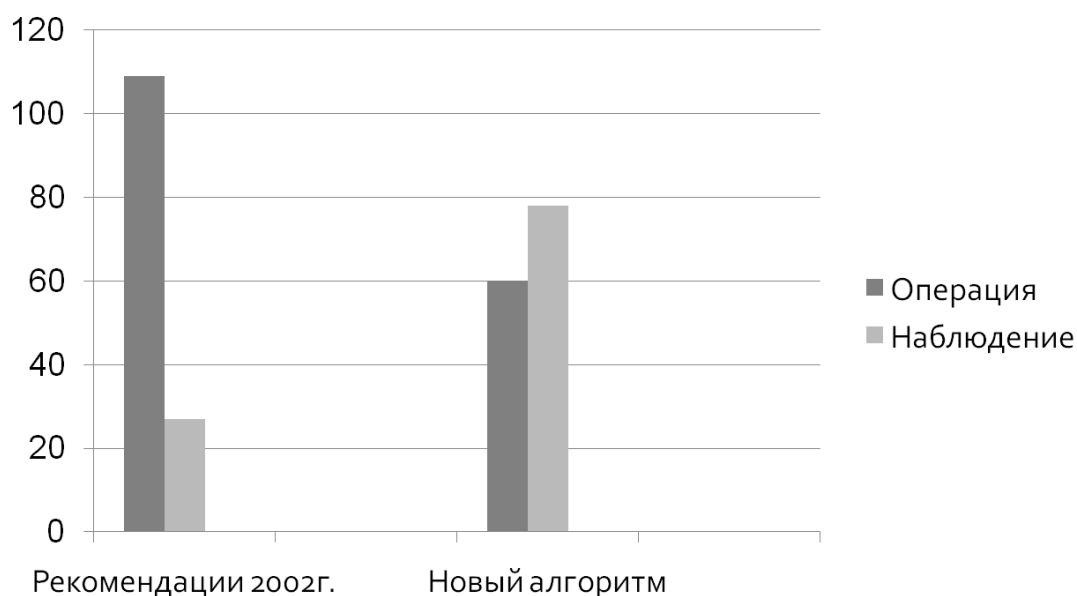
-низкий злокачественный потенциал опухоли:

- нативная плотность при КТ менее 20 ед. Н
- жидкостная структура опухоли по данным УЗИ

Срок наблюдения за больными составил от 8 до 120 мес., (медиана срока наблюдения 24,9±19 ).В течение последних 2 лет нашего исследования больным проводилось УЗИ или КТ для контроля за размером образования. Периодичность обследования составляла 6-12 месяцев. Ежегодно проводилось повторное гормональное исследование в указанном объеме. За время наблюдения ни у одного пациента не выявлено бурного роста опухоли, свидетельствующего о злокачественном характере образования. Ни у одного больного не выявлено повышения уровня метилированных производных катехоламинов, высокого АРС. У 1 пациентки в результате наблюдения выявлен субклинический гиперкортицизм. Таким образом, в выделенной по указанным критериям группе больных за время динамического наблюдения диагностических ошибок нами отмечено не было. Из этого можно заключить, что динамическое наблюдение показано при отсутствии гормональной активности (по результатам

стандартизированного обследования) и при нативной КТ-плотности менее 20 ед. Н, при жидкостной структуре опухоли по данным УЗИ.

**Коррекция диагностического алгоритма.** В нашей работе обследованы 136 больных, направленных в ЭНЦ на консультацию по поводу инциденталомы надпочечника. Из них 80,1% (n=109) имели направление в различные хирургические стационары для удаления опухоли. В результате проведенного гормонального и топического обследования 55,9% пациентов (n=76) выделено в группу динамического наблюдения. Таким образом, лишь 44,1% пациентов с предварительным диагнозом «инциденталома надпочечников» имели показания к оперативному лечению. Динамика показаний к хирургическому лечению представлена на **рисунке 1**.



**Рисунок 1.** Динамика показаний к хирургическому лечению и динамическому наблюдению в группах до и после предложенного алгоритма..

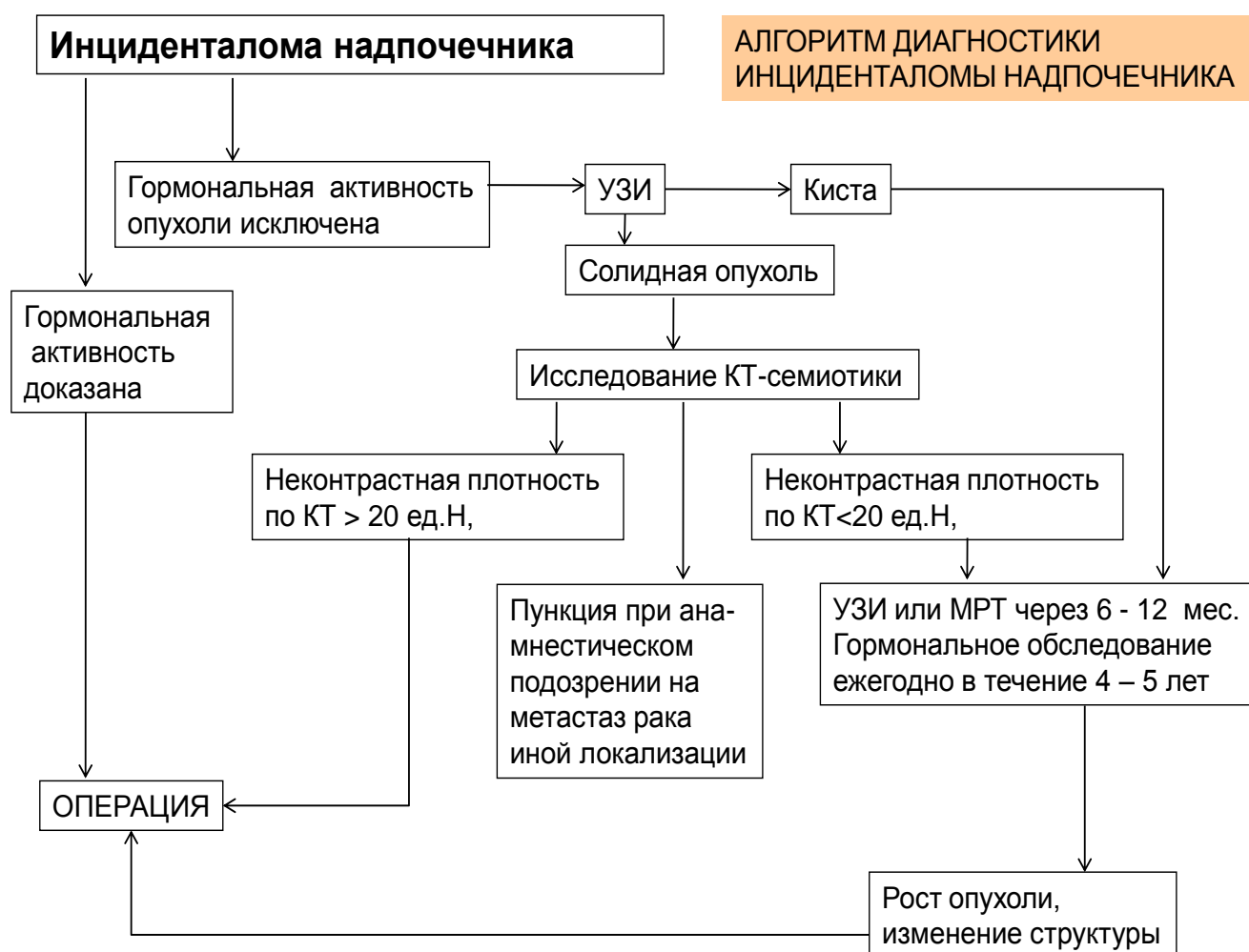
## **Выводы**

1. УЗИ и МРТ - высокочувствительные (100%) методы выявления опухолей надпочечников, но обладают низкой специфичностью при дифференциальном диагнозе АКР (50%) и аденом надпочечников больших размеров. УЗИ высокоспецифичен (100%) в диагностике кист и миелолипом.
2. Метод пункционной биопсии опухолей надпочечников имеет высокую (100%) чувствительность при дифференциальном диагнозе метастатического поражения надпочечников. В остальных случаях (когда нет анамнестических данных о раке иного органа) чувствительность и специфичность 37% и 55% (соответственно), результаты цитологического исследования не влияют на лечебную тактику.
3. Определение уровня фракционированных метанефринов обладает абсолютной (100%) чувствительностью и специфичностью в дифференциальном диагнозе АКР и феохромоцитомы при опухолях с высокой нативной плотностью (>20ед.Н).
4. У пациентов с опухолью надпочечника с высокой нативной КТ-плотностью (>20 ед. Н) и нормальным уровнем фракционированных метанефринов существует высокая вероятность АКР, при наличии онкологического анамнеза – метастазов.
5. В группе 76 больных с опухолями надпочечников, выделенной по критериям отсутствия гормональной активности и низкого злокачественного потенциала за 2 года динамического наблюдения АКР, метастазов, феохромоцитомы выявлено не было.

### **Практические рекомендации.**

1. УЗИ и МРТ целесообразно для динамического контроля за размерами опухоли; применение УЗИ рекомендовано при дифференциальном диагнозе опухолей надпочечника с кистами и миелолипомами. Дифференциальный диагноз АКР и аденом надпочечников больших размеров на основании УЗИ и МРТ нецелесообразен.
2. При опухолях надпочечников солидного строения с низкой КТ-плотностью определение метилированных производных катехоламинов нецелесообразно.

3. При низкой КТ-плотности опухоли надпочечника солидного строения повышение уровня фракционированных метанефринов в «серой» зоне можно считать ложноположительным. Показатель нативной КТ-плотности необходимо учитывать при трактовке результатов уровня фракционированных метанефринов.
4. При высокой нативной КТ-плотности опухоли надпочечника (более 20ед.Н) динамическое наблюдение нецелесообразно.
5. Отягощенный онкологический анамнез является показанием к применению метода пункционной биопсии.
6. Динамическое наблюдение при опухолях надпочечников показано при отсутствии гормональной активности (по результатам стандартизированного гормонального обследования) и при нативной КТ-плотности менее 20ед.Н, а также при кистозной структуре опухоли по данным УЗИ.
7. Предлагается алгоритм диагностики инциденталом надпочечника:



### **Список публикаций по теме диссертации**

1. В соавторстве с Молашенко Н.В., Юкиной М.Ю., Рогаль Е.А. - Объемные образования надпочечников (диагностика и дифференциальная диагностика). - «Проблемы эндокринологии». - 2010. № 1, стр.48-52
2. В соавторстве с Бельцевичем Д.Г., Кузнецовым Н.С., Ванушко В.Э. – Инциденталом надпочечников. - Эндокринная хирургия. – 2009 - № 1 (4). Стр.19 – 23.
3. В соавторстве с Лысенко М.А., Кузнецовым Н.С., Бельцевичем Д.Г. - Современные подходы к дифференциальной диагностике инциденталом надпочечников. – Доктор.ру, 2010 - №7 (58). – Стр. 5-12
4. Инциденталомы надпочечников. - Тезисы к устному докладу. - Всероссийский конгресс «Высокие технологии в эндокринологии». Москва, ноябрь 2009 г.
5. Дифференциальный диагноз инциденталом надпочечников. - Тезисы к устному докладу. - Международный научный форум «Новообразования надпочечников и нейроэндокринные опухоли». - Санкт-Петербург, май 2011 г.

### **Список сокращений**

- УЗИ- ультразвуковое исследование
- КТ – компьютерная томография
- МРТ- магнитно-резонансная томография
- АКР- адренкортикальный рак
- АГ- артериальная гипертензия
- АРС- альдостерон-рениновое соотношение
- ЭНЦ- эндокринологический научный центр
- Ед.Н- единиц Хаунсфилда
- НМ –норметанефрин
- М- метанефрин
- МПК-метилированные производные катехоламинов