

РЕФЕРАТИВНИЙ ОГЛЯД КЛІНІЧНИХ ПРАКТИЧНИХ НАСТАНОВ 2023 Р. ЄВРОПЕЙСЬКОГО ТОВАРИСТВА ЕНДОКРИНОЛОГІЇ В СПІВПРАЦІ З ЄВРОПЕЙСЬКОЮ МЕРЕЖЕЮ З ВИВЧЕННЯ ПУХЛИН НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ ЩОДО ЛІКУВАННЯ ІНЦИДЕНТАЛОМ НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ

Закінчення. Початок у попередніх номерах.

Підготувала канд. мед. наук Ольга Корольук

4. Хірургічне лікування

- **Рекомендація 4.1.** Як стандарт лікування однобічних пухлин наднирників із клінічно значущим надлишком гормонів рекомендується адреналектомія. У пацієнтів із MACS хірургічне втручання можна розглядати за наявності відповідних супутніх захворювань, беручи до уваги індивідуальні чинники (деталі в рекомендації 3.8).
- **Рекомендація 4.2.** Пацієнтам із безсимптомною однобічною нефункціональною пухлиною наднирників з очевидними ознаками доброякісної пухлини під час візуалізації рекомендується не проводити хірургічного втручання (⊕⊕○○).
- **Рекомендація 4.3.** Якщо для доброякісної пухлини наднирників із надлишком гормонів (включно з MACS) показана операція, рекомендується мінімально інвазивний підхід (⊕○○○).
- **Рекомендація 4.4.** Пропонується, щоб мінімально інвазивну адреналектомію в пацієнтів з однобічною пухлиною наднирників і радіологічною підозрою на злоякісне утворення (рекомендації 2.4-2.6) ≤6 см у діаметрі без ознак локальної інвазії виконував експертний хірург із великим досвідом операцій на надниркових залозах (⊕○○○).
- **Рекомендація 4.5.** Рекомендується, щоб відкриту адреналектомію в пацієнтів з однобічною пухлиною наднирників і радіологічною підозрою на злоякісне утворення з ознаками локальної інвазії виконував експертний хірург із великим досвідом операцій на надниркових залозах.
- **Рекомендація 4.6.** Для пацієнтів, які не належать до жодної із зазначених категорій, рекомендується індивідуальне обговорення хірургічного підходу на зборах МДК за участю експертного хірурга з великим досвідом операцій на надниркових залозах (⊕○○○).
- **Рекомендація 4.7.** Для всіх пацієнтів, яким проводять операцію, рекомендується періопераційне лікування глюкокортикоїдами в стресових хірургічних дозах, якщо передопераційний рівень кортизолу в сироватці крові після введення 1 мг дексаметазону на ніч перевищував 50 нмоль/л (1,8 мкг/дл).
- **Рекомендація 4.8.** Пропонується, щоби пацієнти з MACS (як і пацієнти з наднирковим синдромом Кушинга), які перенесли операцію, перебували під наглядом ендокринолога, доки не буде задокументовано відновлення функції осі «гіпоталамус – гіпофіз – наднирник».

Обґрунтування: існує консенсус, що пухлини наднирників, які призводять до клінічно значущого надлишку гормонів (первинний альдостеронізм, синдром Кушинга чи феохромоцитома), мають бути видалені хірургічним шляхом (рис. 4). У пацієнтів із MACS можна розглянути хірургічне втручання за наявності відповідної коморбідності з урахуванням індивідуальних чинників (деталі в рекомендації 3.8). Робоча група переконана, що для цих пухлин мають застосовуватися такі самі правила щодо хірургічного підходу, що й для нефункціональних пухлин (рекомендації 4.4-4.6). Більшість інциденталом наднирників є нефункціональними доброякісними ураженнями (аденоми, мієлоліпоми), які не завдають шкоди, а отже, не потребують хірургічного видалення. Робоча група встановила два критерії, які визначають нешкідливість одностороннього ураження наднирників: 1) критерії візуалізації, що вказують на доброякісне ураження (див. пункт 2, табл. 3), та 2) відсутність відповідної ендокринної активності (див. пункт 3). У таких випадках незалежно від розміру адреналектомія зазвичай не показана. Проте після ретельного обговорення МДК можна розглянути більш індивідуальний підхід, включаючи розгляд хірургічного втручання для полегшення симптомів ефекту маси (наприклад, велика мієлоліпома з прогресивним збільшенням розміру).

Доброякісні пухлини наднирників, що спричиняють MACS, зазвичай <6 см і можуть бути безпечно видалені за допомогою мінімально інвазивного хірургічного підходу, який зумовлює найменшу захворюваність пацієнта порівняно з відкритим доступом. Якщо ж така пухлина досить велика й можливість її видалення за допомогою мінімально

інвазивного підходу викликає занепокоєння, бажано проконсультуватися зі спеціалізованим центром.

Одностороння пухлина з ознаками злоякісної зазвичай вказує на адреналектомію. За відсутності метастазів єдиним терапевтичним заходом у цьому випадку є хірургічне втручання, де досвід хірурга має велике значення. Робоча група вважає, що мінімально необхідними для забезпечення достатнього досвіду хірургії надниркових залоз є принаймні 12 адреналектомій на рік, а для хірургів, які оперують потенційно злоякісні пухлини, – понад 20 адреналектомій на рік. Окрім того, за підозри на карциному кори наднирників потрібна спеціальна експертиза в онкологічній хірургії. Загалом варто прагнути до централізації адреналектомії, особливо в пацієнтів із підозрою на злоякісне ураження.

Робочою групою прийнято рішення, що мінімально інвазивна адреналектомія може бути виправданою для пухлин із радіологічними ознаками злоякісності лише за відсутності ознак місцевої інвазії та коли втручання виконує хірург-експерт із великим досвідом хірургії карциноми кори наднирників. Окрім того, максимальний розмір пухлини не має перевищувати 5-6 см, що дає можливість уникнути розриву капсули пухлини (основний чинник ризику рецидиву). Ризик розриву капсули пухлини під час операції потребує переходу на відкриту операцію. Обмеження в 5-6 см для малоінвазивної та відкритої адреналектомії не ґрунтується на достовірних доказах клінічних досліджень, більшість центрів практикують мінімально інвазивну адреналектомію при пухлинах <6 см. Проте це не означає, що кожна пухлина <5-6 см має піддаватися

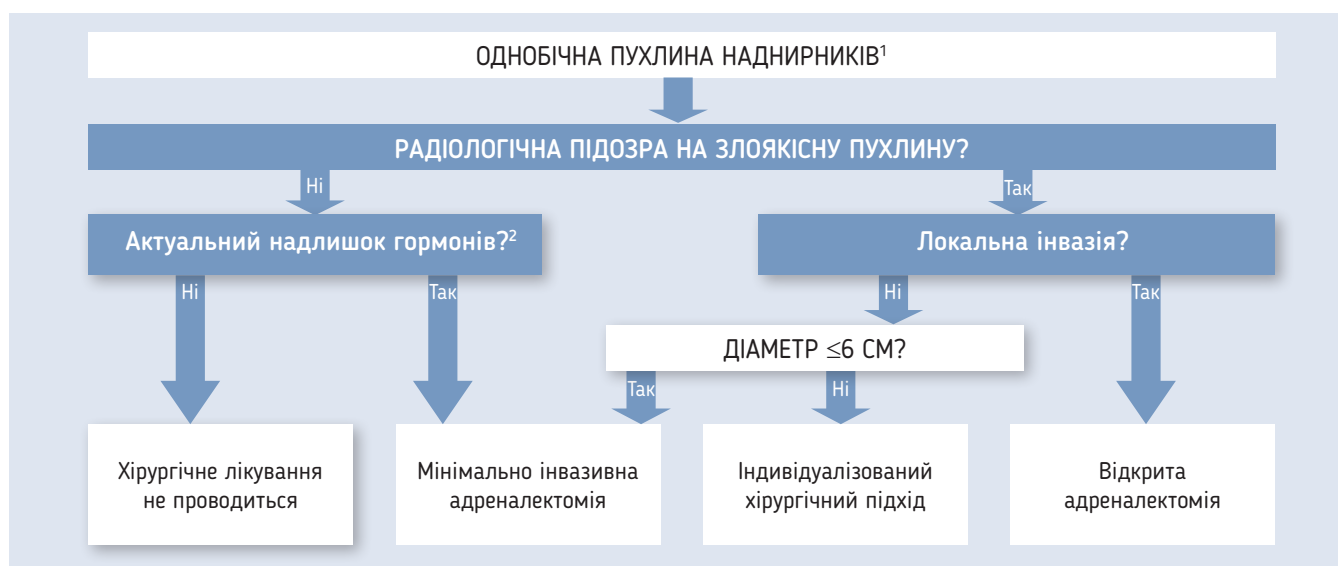


Рис. 4. Алгоритм менеджменту пацієнтів із пухлиною наднирників, які підлягають хірургічному втручанню

Примітки. ¹ Розгляд операції проводиться в усіх пацієнтів на зборах МДК. ² Для пацієнтів із MACS виправдане індивідуальне прийняття рішень (див. пункт 3).

мінімально інвазивній адреналектомії, а кожна пухлина >5-6 см – відкритій адреналектомії. У багатьох випадках потрібний індивідуальний процес прийняття рішень, щоб визначити оптимальний підхід для конкретного пацієнта, особливо коли пацієнт не відповідає жодній із категорій, описаних у рекомендаціях 4.2-4.5.

Є дані, що адекватна лімфаденектомія при карциномі кори наднирників підвищує виживання. Немає достатньо потужних опублікованих досліджень щодо найкращого підходу до пацієнтів з адренкортикальною карциномою III стадії (місцева інвазія, метастази в лімфатичні вузли чи пухлинний тромб у нирковій або порожнистій вені). Проте робоча група схвалює відкриту адреналектомію в таких випадках.

Після видалення надниркового джерела кортизолу на тлі MACS може виникнути надниркова недостатність. Імовірність зростає при вищому рівні кортизолу після СТД та нижчому рівні АКТГ у плазмі (або DHEA-S у сироватці). Проте післяопераційна надниркова недостатність можлива й у пацієнтів із неповним пригніченням АКТГ. У зв'язку із цим робоча група однозначно підтримує інтра- та післяопераційне призначення глюкокортикоїдів (стресові дози гідрокортизону) для пацієнтів із пухлиною наднирників і відсутністю пригнічення сироваткового кортизолу при СТД. Терапію глюкокортикоїдами не варто припиняти, доки відновлення осі «гіпоталамус – гіпофіз – наднирник» не буде документально підтверджено. Оскільки не в усіх пацієнтів виникає післяопераційна надниркова недостатність, перший аналіз слід виконати протягом перших 6 тижнів після операції. Деякі досвідчені центри не застосовують глюкокортикоїдного покриття; за цих обставин клінічний статус пацієнта в період післяопераційного періоду й біохімічні параметри осі «гіпоталамус – гіпофіз – наднирник» треба контролювати ще ретельніше.

5. Подальше спостереження за пацієнтами, яким після первинної оцінки не проводили операції на наднирковій залозі

- **Рекомендація 5.1.** Рекомендується не проводити подальшу візуалізацію пацієнтам із чіткими радіологічними ознаками доброякісного ураження наднирників (⊕⊕⊕○).
- **Рекомендація 5.2.** У пацієнтів із невизначеним утворенням наднирників за результатами візуалізації, яким вирішено не проводити адреналектомію після початкової оцінки, пропонується одна повторна КТ або МРТ без контрасту через 6-12 місяців, щоб виключити значний ріст (⊕○○○). Якщо протягом цього періоду пухлина збільшується більш ніж на 20% у максимальному діаметрі (на додаток до збільшення максимального

діаметру ≥ 5 мм), пропонується хірургічна резекція. Якщо збільшення пухлини є меншим від указаних порогових значень, можна розглянути додаткову візуалізацію через 6-12 місяців.

- **Рекомендація 5.3.** За відсутності нових клінічних ознак ендокринної активності або погіршення супутніх захворювань (гіпертензія, цукровий діабет 2-го типу) рекомендується не проводити повторне гормональне обстеження пацієнтам, у яких під час первинного обстеження результати гормонів були в межах референтного діапазону (⊕⊕○○).

- **Рекомендація 5.4.** Пацієнтам із MACS, яким не проводили адреналектомію, рекомендується щорічна повторна оцінка супутніх захворювань, потенційно пов'язаних із кортизолом (⊕⊕○○). Пропонується розглянути питання про звільнення від спеціалізованого ендокринологічного нагляду, щоб моніторинг супутніх захворювань проводили лікарі первинної ланки, якщо вони можуть забезпечити їх належний контроль (⊕○○○). Якщо супутні захворювання виникають або погіршуються, рекомендується звернутися до ендокринолога для переоцінки ендокринного статусу та перегляду потенційної користі від хірургічного втручання.

Обґрунтування: отримано нові докази, що розміри більшості інциденталом із типовими ознаками аденом при початковій візуалізації зазвичай стабільні; описано також спонтанні й повільні збільшення та зменшення розміру. Важливо, що в таких пацієнтів немає повідомлень про виникнення злоякісних пухлин наднирників. Тому робоча група не підтримує повторні візуалізації, якщо початкове обстеження однозначно вказує на доброякісну пухлину.

Натомість злоякісним ураженням наднирників (адренкортикальна карцинома та метастази) притаманний швидкий ріст протягом кількох місяців. Тому робоча група рекомендує проводити подальші візуалізаційні дослідження при інциденталомах, доброякісний характер яких не можна чітко встановити під час початкової оцінки. Відсутність росту пухлини протягом 6-12 місяців робить злоякісну пухлину малоімовірною; якщо спостерігається значний швидкий ріст, рекомендується хірургічне втручання. Існують виняткові рідкісні випадки відсутності значного росту злоякісних пухлин наднирників протягом кількох років, які не виправдовують спостереження за всіма пацієнтами з повторним дослідженням упродовж багатьох років. Додаткове контрольне обстеження видається виправданим, якщо вимірюване зростання становить <20%.

Оскільки MACS виникає приблизно в 5% пацієнтів, а ризик клінічно значущого явного надлишку гормонів іще нижчий, робоча група не підтримує

подальших систематичних гормональних досліджень у пацієнтів із нефункціональними інциденталомами наднирників на початковому етапі оцінки. Проте в разі значних змін коморбідності, потенційно пов'язаної з MACS (табл. 4), доцільно повторити STD. Робоча група не підтримує рутинної ендокринної переоцінки функції осі «гіпоталамус – гіпофіз – наднирник», але рекомендує щорічне клінічне спостереження за хворобами, потенційно пов'язаними з кортизолом, у неоперованих пацієнтів із MACS. Щорічна оцінка має включати визначення HbA1c, артеріального тиску (амбулаторне вимірювання), холестерину ліпопротеїнів низької та високої щільності, тригліцеридів і маси тіла. Оскільки контроль коморбідності (гіпертензія, ожиріння, порушення толерантності до глюкози) зазвичай здійснюється на рівні первинної ланки медичної допомоги, спеціалізоване ендокринне спостереження можна не проводити, але заохочується тісна співпраця лікарів первинної ланки з ендокринологами. Повторне скерування до ендокринолога слід розглянути, коли погіршується коморбідність або виникають ознаки явного синдрому Кушинга. Спеціалізована клініко-ендокринна оцінка дає змогу визначити варіант терапії (відповідне симптоматичне лікування або хірургічне видалення інциденталоми наднирників).

6. Особливі обставини

6.1. Пацієнти з двобічними інциденталомами наднирників

- **Рекомендація 6.1.1.** Для пацієнтів, у яких початкове дослідження виявило двобічні або множинні новоутворення наднирників, рекомендується оцінювати кожне утворення окремо за протоколом візуалізації, описаним для однобічних пухлин наднирників, щоб визначити доброякісність або злоякісність кожного вузла.
- **Рекомендація 6.1.2.** Рекомендується, щоб усі пацієнти з двобічною інциденталою наднирників проходили таку саму клінічну та гормональну оцінку, як і пацієнти з однобічною інциденталою наднирників.
- **Рекомендація 6.1.3.** Пропонується підхід до двобічної хвороби за схемою (табл. 5, рис. 5), яка включає чотири варіанти на підставі результатів візуалізації та гормонального дослідження: 1) двобічна (макронодулярна) гіперплазія; 2) двобічна аденома надниркових залоз; 3) дві морфологічно подібні пухлини надниркових залоз, не схожі на аденому; 4) дві морфологічно різні пухлини надниркових залоз. Пацієнтам, які не належать до жодної зі вказаних категорій, потрібний індивідуальний план ведення.
- **Рекомендація 6.1.4.** Для пацієнтів із двобічною гіперплазією без автономної секреції

кортизолу пропонується вимірювання рівня 17-гідроксипрогестерону для виключення вродженої гіперплазії надниркових залоз через дефіцит 21-гідроксилази.

- **Рекомендація 6.1.5.** Для пацієнтів із білатеральною (макронодулярною) гіперплазією або двобічними аденомами рекомендується оцінка супутніх захворювань, потенційно пов'язаних із MACS.
- **Рекомендація 6.1.6.** Для пацієнтів із двобічними метастазами, лімфою, інфільтративним запальним захворюванням і крововиливами рекомендується оцінка недостатності наднирників.
- **Рекомендація 6.1.7.** Для пацієнтів із двобічною гіперплазією або двобічними аденомами та MACS пропонується індивідуальний підбір конкретних варіантів лікування з урахуванням віку, статі, ступеня автономності кортизолу, загального стану, супутніх захворювань і побажань пацієнта.
- **Рекомендація 6.1.8.** Рекомендується не проводити двобічну адреналектомію пацієнтам без клінічних ознак явного синдрому Кушинга.

Обґрунтування: здебільшого двобічні утворення – це доброякісні стани кори наднирників (двобічні аденоми, макронодулярна гіперплазія або чіткі вузлики з обох боків на тлі нормального чи атрофічного кіркового шару). Проте не можна ігнорувати можливість метастазів (особливо в пацієнтів із відомими злоякісними пухлинами поза наднирниками), лімфоми наднирників або двобічної феохромоцитоми. Крім того, це можуть бути різні утворення, як-от аденома, феохромоцитома, кіста, мієлоліпома, адренокортикальна карцинома тощо. Тому найкраще окремо характеризувати кожне ураження відповідно до рекомендацій 2.2-2.6. У пацієнтів із двобічними утвореннями наднирників надлишок гормонів (синдром Кушинга, первинний альдостеронізм, феохромоцитома) може бути спричинений як одним з уражень, так і утвореннями з обох боків. У таких випадках для клінічної оцінки робоча група рекомендує керуватися відповідними клінічними настановами. У зв'язку з тим що деякі із зазначених станів потребують спеціального лікування, зазвичай потрібно проконсультуватися зі спеціалізованим центром за участю МДК (див. рекомендацію 1.1). Загалом корисно розрізняти чотири підкатегорії (табл. 5).

Першим важливим кроком є ретельний аналіз результатів візуалізаційних досліджень (типові приклади на рисунку 5). Такий підхід дає змогу обмежити потребу проведення специфічних гормональних тестів. Наприклад, 17-гідроксипрогестерон доцільно визначати лише пацієнтам із двобічною гіперплазією, а тестування надниркової

ТАБЛИЦЯ 5. Диференціація двобічних інциденталом наднирників

	Двобічна гіперплазія	Двобічні аденоми	Дві морфологічно однакові невизначені пухлини	Дві морфологічно різні пухлини
Оцінка зображень	Є дві основні форми гіперплазії: 1) дифузний тип без чітких вузликів; 2) макронодулярний тип (≥ 1 вузол в обох наднирниках, зазвичай <10 HU), наднирники часто потовщені	Обидва наднирники містять зазвичай одну чітку однозначну аденому (<10 HU), решта залози без змін	Однакові характеристики обох пухлин у разі застосування різних методів візуалізації, нетипові для аденоми	Зовнішній вигляд утворень наднирників чітко відрізняється при застосуванні різних методів візуалізації, але принаймні одна з них не відповідає аденомі
Оцінка гормонів	За підозри на ВГН визначити базальний 17-ОН-прогестерон для діагностики/виключення ВГН, особливо за наявності ознак, симптомів або біохімічних маркерів гіперандрогенемії	За наявності ознак, симптомів або біохімічних маркерів гіперандрогенемії доцільне додаткове визначення базального 17-ОН-прогестерону для виключення ВГН	При інфільтративних утвореннях (лімфома, метастази) або двобічних крововиливах потрібно виключити надниркову недостатність	Достатньо стандартного гормонального дослідження (див. пункт 3)
Клінічні наслідки	Якщо виключено ВГН, розглянути первинну двобічну макронодулярну гіперплазію наднирників як діагноз. За наявності множинних вузлів й АКТГ-незалежного MACS доцільно запропонувати генетичне тестування на патогенні варіанти ARMC5 зародкової лінії ¹ . У пацієнтів із MACS можна індивідуально розглянути однобічну адреналектомію домінантної сторони ²	У пацієнтів із MACS дотримуватися рекомендацій 3.3-3.9. Індивідуально можна розглянути можливість однобічної адреналектомії домінувального ураження ²	При феохромоцитомах обов'язкове генетичне дослідження на гени, асоційовані з PPGL. За підозри на злоякісне ураження розглянути можливість біопсії	З'ясувати основну етіологію

Примітки. ¹ Пацієнти з патогенними варіантами ARMC5 зазвичай мають тяжкий фенотип і заслуговують на особливу увагу.
² З урахуванням віку, ступеня надлишку кортизолу, загального стану та побажань пацієнта. ВГН – вроджена гіперплазія наднирників.

недостатності проводити пацієнтам із великими та/або інфільтративними двобічними утвореннями чи крововиливами.

Першим кроком для оцінки функції наднирників є вимірювання ранкового кортизолу в сироватці

крові й АКТГ у плазмі крові. У разі надниркової недостатності кортизол низький, АКТГ значно підвищений. У невизначених випадках можна провести тест на синактен. Двобічне збільшення наднирників може бути зумовлено ВГН, що також потребує визначення

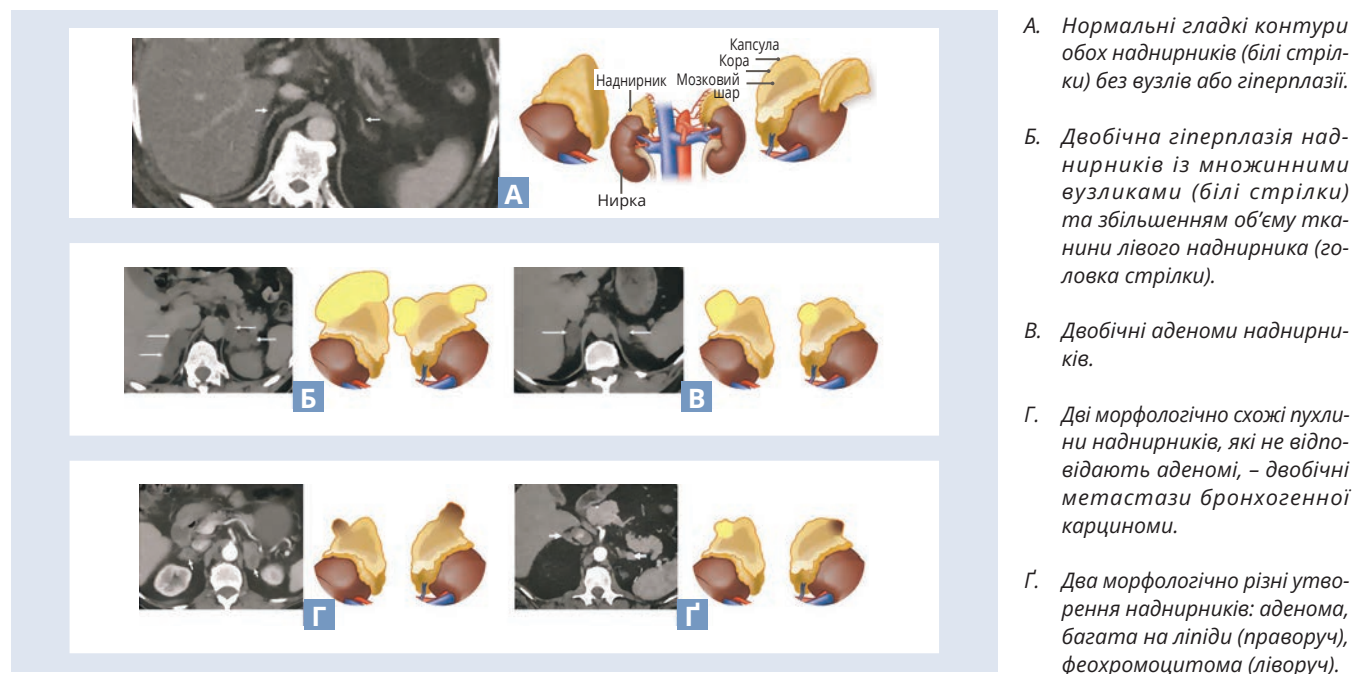


Рис. 5. Типові приклади двобічних інциденталом наднирників

Примітки. Ліворуч представлено типове КТ-зображення, праворуч – відповідний малюнок.

17-гідроксипрогестерону. Проте рівень 17-гідроксипрогестерону може бути підвищеним у разі злоякісних пухлин або двобічної макронодулярної гіперплазії наднирників; низький/пригнічений рівень АКТГ дає змогу диференціювати ці стани з ВГН. У пацієнтів із первинною білатеральною макронодулярною гіперплазією наднирників і MACS кількість вузлів корелює з імовірністю патогенного ARMC5-варіанта зародкової лінії, що характеризується тяжким фенотипом і частішим виникненням явного синдрому Кушинга. Пацієнтам із виявленими патогенними змінами зародкової лінії слід запропонувати генетичне консультування родичів першого ступеня.

MACS частіше трапляється в пацієнтів із двобічними інциденталомами наднирників, але доказів щодо потреби в іншому лікуванні, ніж при однобічних інциденталомах, немає. Двобічна адреналектомія показана лише в разі явного синдрому Кушинга, оскільки асоціюється з вищою захворюваністю, ніж після однобічної адреналектомії; пацієнт стає залежним від довічної замісної терапії та має ризик загрозливої для життя адреналової кризи.

При двобічній макронодулярній гіперплазії наднирників докази сприятливих ефектів однобічної адреналектомії обмежені. Здебільшого проводиться висічення найбільшого ураження, оскільки розмір ураження корелює зі ступенем надлишку кортизолу. Збір зразків венозної крові може допомогти в латералізації надлишку кортизолу (дуже слабкі докази). Надниркова недостатність може виникнути та тривати протягом місяців/років після однобічної адреналектомії й потребує належної оцінки та контролю. Важливим є індивідуалізований моніторинг рецидиву MACS з аномального наднирника, який залишився. Медикаментозна терапія може бути альтернативою операції (доказів недостатньо). В окремих пацієнтів можна розглянути призначення інгібіторів стероїдогенезу.

У пацієнтів із двобічними феохромоцитомами можливість хірургічного втручання, котре зберігає наднирник, визначається генетичними змінами, що зумовлює потребу генетичного тестування.

6.2. Інциденталоми наднирників у пацієнтів молодого або похилого віку

- **Рекомендація 6.2.1.** Рекомендується ургентна оцінка пухлини наднирників у вагітних та осіб віком <40 років через більшу ймовірність злоякісних пухлин або клінічно значущого надлишку гормонів.
- **Рекомендація 6.2.2.** Пропонується використання МРТ замість КТ у дітей, підлітків і вагітних за потреби спеціальної візуалізації надниркових залоз.
- **Рекомендація 6.2.3.** Пропонується хірургічна резекція, якщо при візуалізації новоутворення

наднирників невизначене в дітей, підлітків, вагітних і дорослих віком до 40 років.

- **Рекомендація 6.2.4.** Рекомендується, щоб обстеження та лікування пацієнтів із поганим загальним станом здоров'я та немічних пацієнтів були пропорційними до потенційного клінічного ефекту.

Обґрунтування: поширеність інциденталом наднирників збільшується з віком; здебільшого їх діагностують упродовж п'ятої-сьомої декади життя. Вузли наднирників в осіб до 40 років набагато менш поширені, а в дітей і молодих людей є рідкістю. Проте виявлення утворення в наднирнику в молодому віці потребує негайного ретельного обстеження, оскільки ризик злоякісних пухлин у цьому разі набагато вищий, особливо за наявності ознак надлишку гормонів. Перед обстеженням слід уникати тривалих діагностичних процедур; якщо показане хірургічне втручання, його не слід відкладати. Крім того, при виявленні ймовірно доброякісної пухлини наднирників у дуже молодих пацієнтів доцільно провести одне контрольне обстеження через 12 місяців. Оскільки в пацієнтів молодого віку дуже важлива радіаційна безпека, робоча група пропонує віддавати перевагу МРТ або використовувати адаптовані протоколи КТ без контрасту з низькими дозами радіаційного опромінення.

І навпаки, невелика інциденталома наднирників у літнього пацієнта без анамнезу злоякісних пухлин іншої локалізації зазвичай має дуже низьку претестову ймовірність злоякісної. Відповідно, обстеження літніх пацієнтів потрібно прискорити лише за наявності явних ознак підозри на злоякісну пухлину; обсяг візуалізаційного обстеження має бути пропорційним до клінічного статусу й очікуваної клінічної користі. Збільшується кількість доказів, що в людей похилого віку рівні кортизолу в крові під час СТД можуть бути підвищені, але клінічні наслідки надлишку кортизолу мають меншу значущість у цій когорті.

6.3. Пацієнти з нововиявленою пухлиною наднирників і анамнезом злоякісних пухлин поза наднирниками

- **Рекомендація 6.3.1.** Для виключення феохромоцитом в пацієнтів із невизначеною позанаднирниковою злоякісною пухлиною рекомендується вимірювати вміст метанефринів у плазмі крові або сечі, навіть якщо пухлина наднирників, імовірно, є метастазом. Для додаткового гормонального обстеження пропонується індивідуальний підхід.
- **Рекомендація 6.3.2.** Для пацієнтів із позанаднирниковою злоякісною пухлиною в анамнезі рекомендується, щоб пухлини наднирників,

які характеризуються як доброякісні за допомогою КТ без контрасту, не потребували подальшого візуалізаційного спостереження надниркових залоз.

- **Рекомендація 6.3.3.** У пацієнтів із позанадирниковою злоякісною пухлиною в анамнезі сильне захоплення ФДГ наднирником (-ами) на ПЕТ-КТ свідчить про наявність метастазів. У разі помірного захоплення ФДГ або його відсутності рекомендується подальше обстеження за допомогою принаймні КТ без контрасту.
- **Рекомендація 6.3.4.** Для невизначених уражень у пацієнтів з анамнезом позанадирникової злоякісної пухлини, в яких підтвердження злоякісності ураження наднирників змінить клінічне лікування, пропонується ФДГ-ПЕТ/КТ (якщо не проводилося), або хірургічна резекція, або біопсія (див. також рекомендацію 6.3.5). Усім іншим пацієнтам рекомендується контрольне візуалізаційне обстеження з таким самим інтервалом, як і при візуалізації первинної злоякісної пухлини.
- **Рекомендація 6.3.5.** Біопсію надниркових залоз рекомендується розглядати за наявності трьох ключових критеріїв: 1) ураження є гормонально неактивним (зокрема, виключено феохромоцитому); 2) ураження не було остаточно охарактеризоване як доброякісне за допомогою візуалізації; 3) результат гістологічного дослідження вплине на клінічне ведення пацієнта.
- **Рекомендація 6.3.6.** Для пацієнтів із великими двобічними метастазами рекомендується оцінка залишкової функції надниркових залоз.

Обґрунтування: для пацієнтів із відомою злоякісною пухлиною поза наднирниками застосовується відповідний алгоритм (рис. 6). Особливо важливо в цій ситуації враховувати претестову ймовірність характеру ураження й очікувану тривалість життя пацієнта.

Встановлено, що рівень злоякісних пухлин у цій когорті сягає 70%. Утворення в наднирнику в пацієнтів цієї когорти похилого віку може виявитися доброякісною аденомою, натомість у пацієнтів молодшого віку це переважно метастази основної злоякісної пухлини.

За допомогою візуалізації (включно з ФДГ-ПЕТ/КТ) практично неможливо відрізнити феохромоцитому від метастазу в наднирники. Крім того, феохромоцитоми можуть зумовлювати загрозливі для життя ускладнення, особливо під час медичних втручань (хірургія, біопсія). Додаткове гормональне обстеження залежить від стадії злоякісної пухлини поза наднирником та очікуваної тривалості життя. Проте потрібно чітко розуміти, що ознаки надлишку гормонів наднирників часто вказують на те, що пухлина є первинним ураженням наднирників і може впливати на лікування злоякісної пухлини іншої локалізації.

Переважає більшість пухлин наднирників ≤ 20 НУ є доброякісними; тому візуалізація, що використовується для дослідження та спостереження за основною злоякісною пухлиною, зазвичай є достатньою в таких випадках. Незважаючи на певні обмеження, наразі ФДГ-ПЕТ/КТ є найнадійнішим методом візуалізації для оцінки пухлини наднирників, яка залишається невизначеною після КТ без контрасту. Хоча окремі злоякісні пухлини є ФДГ-негативними, наприклад рак нирки, більшість

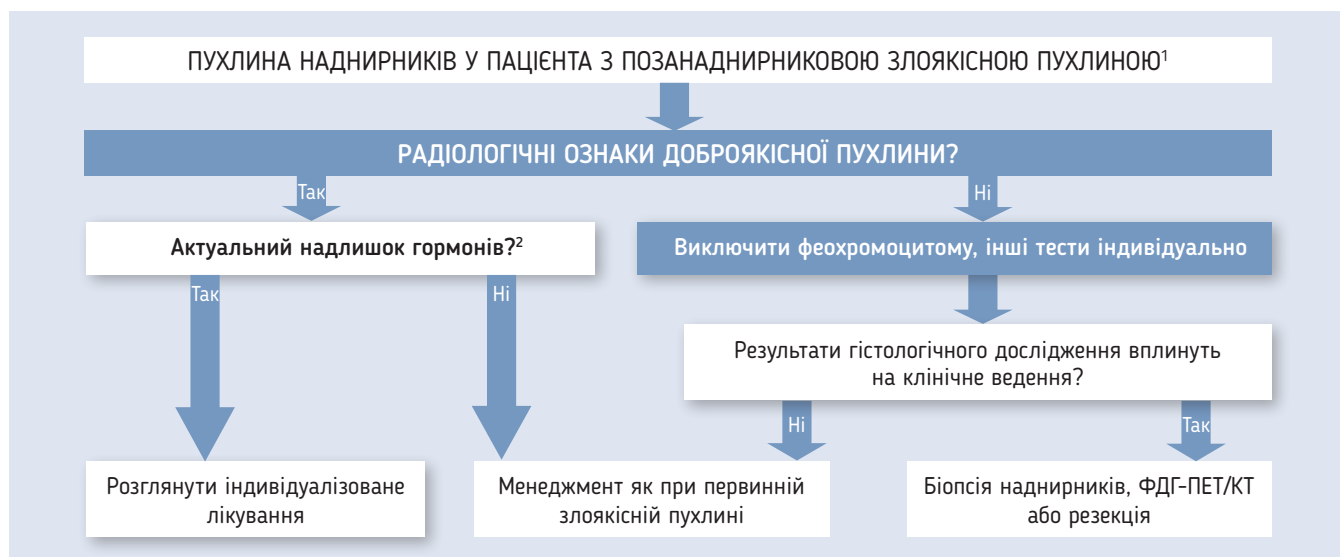


Рис. 6. Алгоритм оцінки пацієнта з пухлиною наднирників і відомою злоякісною пухлиною поза наднирниками

Примітки. ¹ Завжди враховуйте очікувану тривалість життя. ² За наявності надлишку гормонів лікування визначається індивідуально. ³ ФДГ-ПЕТ/КТ слід розглядати для виключення інших метастазів у пацієнтів без інших очевидних метастатичних уражень, для котрих розглядається хірургічне лікування.

метастазів у наднирники демонструють високе поглинання ФДГ. З іншого боку, деякі функціональні доброякісні пухлини можуть бути ФДГ-позитивними. Якщо ФДГ-ПЕТ/КТ проводили лише з КТ із контрастним підсиленням у венозній фазі, для диференціації доброякісних і злоякісних пухлин може знадобитися КТ без контрасту або додаткові методи візуалізації (табл. 3).

У багатьох пацієнтів із прогресивною злоякісною пухлиною іншої локалізації та метастазами в наднирники визначення локалізації первинної пухлини не змінить тактики лікування. Якщо ж з'ясування того, що ураження наднирників є метастазом, змінить тактику лікування, слід докласти всіх зусиль, щоб підтвердити цей факт. Якщо одностороння пухлина в наднирнику є єдиним метастазом, а його резекція доцільна з онкологічного погляду, потрібно розглянути можливість хірургічного втручання. Щодо біопсії, то робоча група посиляється на критерії, вказані в рекомендації 6.3.5. Через те що біопсія наднирників досить часто є недіагностичною й асоціюється з низкою ускладнень, її доцільно проводити лише тоді, коли пухлина не відповідає візуалізаційним ознакам доброякісної, а результат біопсії матиме вплив на лікування. За відсутності інших очевидних метастатичних уражень і за можливості хірургічного видалення слід розглянути ФДГ-ПЕТ/КТ, щоб виключити метастази за межами наднирників, не ідентифіковані за допомогою КТ або МРТ. Біопсія наднирників не рекомендована за підозри на карциному кори наднирників через низьку діагностичну ефективність. У будь-якому разі біопсію має проводити кваліфікований лікар – інтервенційний радіолог. За підозри на лімфому або саркому доцільно заздалегідь обговорити з патологом об'єм матеріалу для повного діагностичного обстеження. Оцінку біопсії має проводити досвідчений патолог.

Приблизно у 12% пацієнтів із двобічними метастазами в наднирники може виникнути первинна надниркова недостатність. Тому клінічну оцінку цього ускладнення треба проводити в усіх пацієнтів із двобічними метастазами. Першим кроком є вимірювання ранкового рівня кортизолу в сироватці крові й АКТГ у плазмі. У разі первинної надниркової недостатності рівень АКТГ у плазмі підвищений, а кортизол у сироватці крові низький. У невизначених випадках можна провести тест на синактен. Якщо в наднирниках є лише один метастаз, первинна недостатність надниркових залоз украй мало ймовірна.

ВИСНОВКИ

1. Кожна пухлина наднирників потребує спеціальної візуалізації. Останні досягнення дають змогу диференціювати категорії ризику: однорідні пухлини ≤ 10 HU на КТ без контрасту є доброякісними та не потребують додаткової візуалізації незалежно від розміру. Усі інші пацієнти потребують обговорення за участю МДК, але лише неоднорідні ураження >4 см або >20 HU мають досить високий ризик злоякісності, а отже, потреби в хірургічному втручанні.

2. Кожному пацієнту показане ретельне клінічне й ендокринне обстеження, щоб виключити надлишок гормонів, включаючи вимірювання метанефринів у плазмі крові або сечі та СТД у дозі 1 мг на ніч (граничне значення кортизолу сироватки ≤ 50 нмоль/л [$\leq 1,8$ мкг/дл]). Нещодавні дослідження показали, що більшість пацієнтів без клінічних ознак явного синдрому Кушинга, проте з рівнем сироваткового кортизолу після введення дексаметазону >50 нмоль/л ($>1,8$ мкг/дл) мають підвищений ризик захворюваності та смертності. Для цього стану запропоновано термін MASC («легка автономна секреція кортизолу»).

3. Усі пацієнти з MACS мають пройти скринінг на потенційні супутні хвороби, пов'язані з кортизолом, щоб забезпечити належне лікування.

4. У пацієнтів із MACS і коморбідністю хірургічне втручання треба розглядати індивідуально.

5. Доцільність хірургічного втручання має визначатися ймовірністю злоякісності, наявністю та ступенем надлишку гормонів, віком, загальним станом здоров'я й побажаннями пацієнта. Настанови надають вказівки щодо того, який хірургічний підхід слід розглянути для пухлин наднирників із радіологічними ознаками, підозрілими на злоякісність.

6. Хірургічне втручання зазвичай не показано пацієнтам із безсимптомною нефункціональною односторонньою пухлиною наднирників та очевидними візуалізаційними ознаками доброякісної пухлини. Пропонуються також рекомендації щодо спостереження за неоперованими пацієнтами, лікування пацієнтів із двобічними інциденталомами, пацієнтів зі злоякісними пухлинами поза наднирниками з новоутвореннями в наднирниках, а також особливості менеджменту інциденталом у пацієнтів молодого та похилого віку.

Література

Fassnacht M., Tsagarakis S., Terzolo M., Tabarin A., Sahdev A., Newell-Price J., Pelsma I., Marina L., Lorenz K., Bancos I., Arlt W., Dekkers O.M. European Society of Endocrinology clinical practice guidelines on the management of adrenal incidentalomas, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *European Journal of Endocrinology*. 2023 July; 189 (1): G1-G42. doi: 10.1093/ajendo/lvad066.