

Jak přistupovat k pacientům s náhodně zjištěným tumorem nadledviny? Praktická doporučení Evropské endokrinologické společnosti ve spolupráci s Evropskou sítí pro studium adrenálních tumorů (stručný přehled)

doc. MUDr. Tomáš Zelinka, Ph.D.

Centrum pro výzkum, diagnostiku a léčbu hypertenze, III. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze

V červencovém čísle *European Journal of Endocrinology* vyšla na dnešní poměry relativně jasná a stručná doporučení, jak postupovat u pacientů s incidentalomem nadledviny (1). Věnují se především otázce rizika malignity u těchto nádorů a pak také hodnocení hormonální funkce. Velmi stručně (nebo skoro vůbec) je v nich zmíněna otázka biochemické diagnostiky primárního hyperaldosteronismu a feochromocytomu, neboť ty jsou řešeny již v jiných doporučeních (2,3). Ve srovnání s například kardiologickými doporučeními nemohou být tato Doporučení založena na výsledcích randomizovaných studií, jedná se spíše o názor expertů na podkladě observačních studií. Doporučení se věnují těmto okruhům:

Zhodnocení rizika malignity

(určení charakteru tumoru)

(tabulka č. 1 a 2):

- povaha tumoru by měla být stanovena ihned při jeho zjištění.

- pro zhodnocení obsahu lipidové složky a k posouzení homogenity je nutné CT bez kontrastu („nativní“).

- pokud se jedná o homogenní, hypodenzní (HU < 10) nádor < 4 cm, není nutné žádné další kontrolní zobrazovací vyšetření.

- jestliže se jedná o hraniční nález na CT a hormonální vyšetření jsou v normě, připadají v úvahu 3 možnosti: vyšetření jinou zobrazovací metodou, kontrolní CT (MR) s odstupem nebo adrenalektomie bez dalšího odkladu.

- není vhodné provádět biopsii tumoru nadledviny, pokud se nejedná o pacienta s anamnézou extraadrenální malignity splňujícího další kritéria.

Zhodnocení hormonální nadprodukce (tabulka č. 1 a 3, obrázek 1 a 2):

- každý pacient s incidentalomem

Tabulka 1. Incidentalomy nadledvin – frekvence výskytu jednotlivých typů ¹		
Typ nádoru	Median (%)	Rozpětí (%)
Studie se všemi pacienty s tumorem nadledviny ²		
Adenom	80	33–96
Afunkční	75	71–84
Autonomně kortizol produkující	12	1,0–29
Aldosteron produkující	2,5	1,6–3,3
Feochromocytom	7	1,5–14
Adrenokortikální karcinom	8	1,2–11
Metastáza	5	0–18
Chirurgické práce ³		
Adenom	55	46–69
Afunkční	69	52–75
Kortizol produkující	10	1,0–15
Aldosteron produkující	6	2,0–7,0
Feochromocytom	10	11–23
Adrenokortikální karcinom	11	1,2–15
Myelolipom	8	7,0–15
Cysta	5	4,0–22
Ganglioneurom	4	0–8,0
Metastáza	7	0–21

¹S ohledem na charakter prací je přítomná velmi pravděpodobná velká výběrová chyba, která může vést k nadhodnocení četnosti některých nádorů.

²Zajímavostí je malý výskyt aldosteron produkujících nádorů – z velké většiny případů by měly být diagnostikovány přímým screeningem a ne na základě náhodného CT nadledvin. To je veliký rozdíl proti feochromocytomu, kdy je dnes více než třetina feochromocytomů zachycena při náhodném CT (a teprve pak často zjišťujeme, že pacient trpí i na záchvatovité příznaky).

³Rozdíl ve výskytu je dán nejen rozdílným charakterem pacientů. Zajímavostí je také přítomnost jiných patologií: ganglioneurom, cysta či myelolipom.

nadledviny by se měl podrobit klinickému vyšetření k zhodnocení příznaků a projevů hormonální nadprodukce.

- všichni pacienti by se měli podrobit stanovení ranního kortizolu po podání 1 mg dexamethazonu ve 23 hodin (1 mg DXM test) k vyloučení

autonomní sekrece kortizolu.

- interpretace výsledné hodnoty kortizolu při 1 mg DXM testu by měla být prováděna jako průběžná ne jako kategorická proměnná (ano/ne) u hodnoty kortizolu >50 nmol/l. Hodnota kortizolu po 1 mg DXM ≤50 nmol/l

Tabulka 2. Zobrazovací kritéria ukazující na benigní nádor nadledviny ¹	
Metoda	Kritéria
Nativní CT	≤10 HU
MR – chemical shift	Ztráta intenzity signálu v out-phase zobrazení adenomu bohatého tukem
CT s opožděným washoutem kontrastní látky ^{2,3}	Absolutní washout >60 % Relativní washout >40 %
¹⁸ F-FDG-PET/CT ²	Chybění akumulace FDG nebo nižší než u jater ^d

¹Tato kritéria platí pro homogenní nádory a nádory, které splňují charakteristiky odpovídající benigním onemocnění jako je např. myelolipom. Homogenní nádor je definován jako léze s rovnoměrnou denzitou nebo intenzitou signálu. Oblast zájmu (ROI) by měla obsahovat nejméně 75 % léze bez kontaminace okolní tkáně. Nehomogenní léze jsou nehodnotitelné pomocí MR nebo washoutu při CT.
²Důkazy jsou pro MR a CT s kontrastem nebo FDG PET/CT velmi slabé a bohužel nejsou k dispozici žádné srovnávací studie jako „metoda druhé volby“. Z tohoto důvodu je doporučeno nativní CT jako metoda první volby.
³Neexistuje jasný důkaz pro nejlepší časový interval – doporučeno je 10–15 min.
^dNěkteré maligní léze (například metastázy karcinomu ledviny nebo low-grade lymfom) také nemusí akumulovat FDG.

vylučuje autonomní sekreci kortizolu.
 - hodnota kortizolu při 1 mg DXM testu 51–138 nmol/l by měla být hodnocena jako možná autonomní sekrece kortizolu, hodnota kortizolu >138 nmol/l jako autonomní sekrece kortizolu. V těchto případech je vhodné doplnit další biochemické testy ke zhodnocení stupně autonomie stejně tak je nutné brát v úvahu i komorbiditu a věk pacienta.

- autonomní sekrece kortizolu ješ-

Komorbidity
Hypertenze
Porucha glukózového metabolismu
Obezita
Dyslipidémie
Osteoporóza

tě neznámá vysoké riziko přechodu v manifestní Cushingův syndrom.

- u pacientů s autonomní sekrecí kortizolu je vhodné provést screening na přítomnost hypertenze a poruchy metabolismu glukózy a dále pak i screening na screening na asymptomatické fraktury obratlů (a případně je i správně léčit).

- je vhodný individualizovaný přístup k pacientům s autonomní sekrecí kortizolu na podkladě benigního adenomu s přítomnými komorbiditami – na základě věku, stupně zvýšení kortizolu, komorbidit a pacientova přání. Všichni pacienti indikováni

k adrenalektomii by měli mít potvrzenou nezávislost sekrece kortizolu na ACTH (=suprimované ACTH).

- feochromocytom by měl být vyloučen pomocí plazmatických nebo močových metanefrinů.

- při současné hypertenzi a nevyšetřitelné hypokalémii by měl být vyloučen primární hyperaldosteronismus

stanovením poměru aldosteron/renin.
 - pohlavní hormony a jejich prekurzory by měly být vyšetřovány jen při podezření na adrenokortikální karcinom z klinického nebo zobrazovacího vyšetření.

Adrenalektomie (obrázek 1 a 3):

- adrenalektomie představuje standardní léčbu při klinicky významném hormonálním nadbytku.

- adrenalektomie není indikována u asymptomatických pacientů s afunkčním nádorem bez dalších ukazatelů malignity.

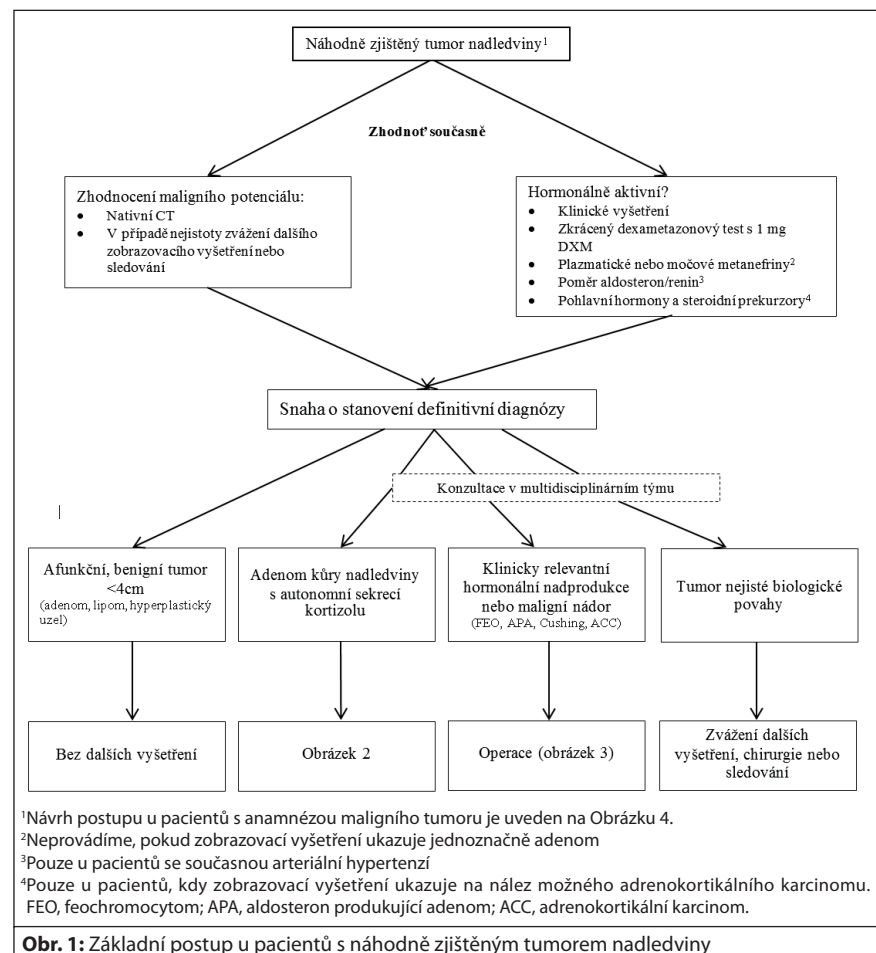
- laparoskopická adrenalektomie je možná i u pacientů s podezřením na malignitu u jednostranných nádorů ≤ 6 cm bez průkazu lokální invaze.

- otevřená adrenalektomie je vhodná u jednostranného nádoru se známými možnými malignity a lokální invazí.

- individualizovaný přístup je vhodný u pacientů, kteří nesplňují výše uvedená kritéria.

- pooperační zajištění hydrokortizonem je nutné u všech pacientů operovaných s (i s možnou) autonomní sekrecí kortizolu.

Sledování pacientů, kteří nebyli



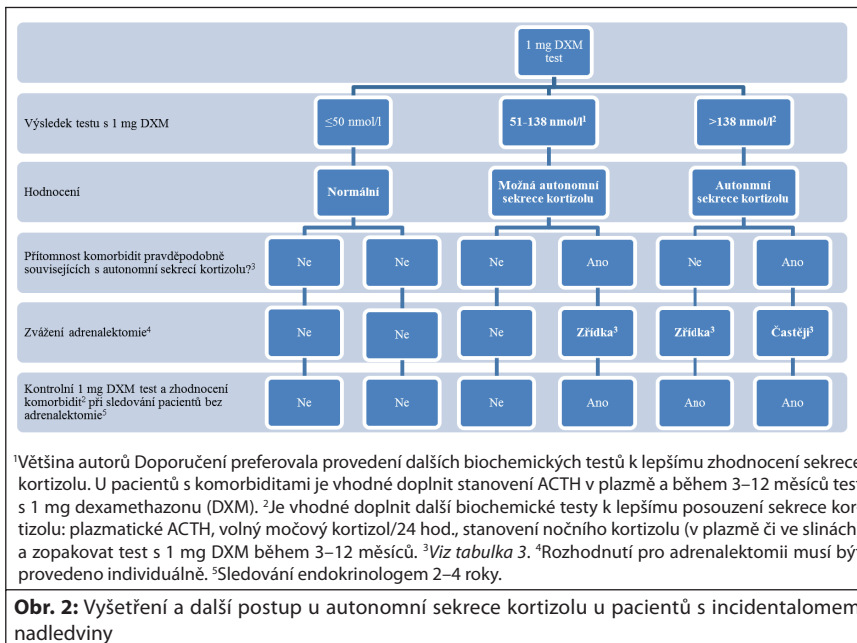
¹Návrh postupu u pacientů s anamnézou maligního tumoru je uveden na Obrázku 4.

²Neprovádíme, pokud zobrazovací vyšetření ukazuje jednoznačně adenom

³Pouze u pacientů se současnou arteriální hypertenzí

⁴Pouze u pacientů, kdy zobrazovací vyšetření ukazuje na nález možného adrenokortikálního karcinomu. FEO, feochromocytom; APA, aldosteron produkující adenom; ACC, adrenokortikální karcinom.

Obr. 1: Základní postup u pacientů s náhodně zjištěným tumorem nadledviny



operování na základě úvodního vyšetření:

- není vhodné provádět další zobrazovací vyšetřování u pacientů s incidentalomem nadledviny ≤ 4 cm s jednoznačným benigním nálezem.

- pacienti s hraničním nálezem při zobrazovacím vyšetření by se měli podrobit kontrolnímu nativnímu CT (nebo MR) během 6–12 měsíců k vyloučení významného růstu. Adrenalectomie je vhodná u tumorů, které se zvětšily o více než 20 % (minimálně 5 mm v maximálním rozměru). Pokud nádor roste méně, je vhodné další vyšetření za 6–12 měsíců.

- další biochemické vyšetření není vhodné u pacientů, u kterých již byla vyloučena hormonální nadprodukce.

- pravidelné roční (včetně laboratorních) kontroly jsou vhodné u pacientů s autonomní sekrecí kortizolu bez známek manifestního Cushingova syndromu k zhodnocení případného přínosu adrenalectomie.

Zvláštní případy

- *Pacienti s bilaterálními incidentalomy nadledvin:*

- každý nádor by měl být hodnocen na základě stejného zobrazovacího protokolu při úvodním vyšetření k zhodnocení charakteristiky nádoru (benigní/maligní).

- stejně jako pacienti s jednostranným nádorem i zde je nutné provést stejná hormonální vyšetření a zhodnocení komorbidit souvisejících

s případným hormonálním nadbytkem. Navíc je možné doplnit i stanovení 17-OH-progesteronu k vyloučení kongenitální adrenální hyperplázie a také i vyšetření k vyloučení možné adrenální insuficience u klinického podezření nebo při nález bilaterální infiltrace nebo krvácení.

- pro adrenalectomii a další sledování platí stejná doporučení jako u jednostranných nádorů

- v případě nálezu ACTH- independentní autonomní sekrece kortizolu není vhodné provádět bilaterální adrenalectomii při absenci příznaků Cushingova syndromu. Na základě

individuálního posouzení může být zváženo odstranění dominantní léze.

- *Mladí či starší nemocní:*

- urgentní vyšetření je vhodné u dětí, adolescentů, těhotných a pacientů mladších 40 let s ohledem na větší riziko malignity.

- mladých a těhotných je vhodnější MR k vyšetření nadledvin (=minimalizace ozáření).

- vyšetřování starších nemocných s bohatou komorbiditou by mělo být vždy důkladně zváženo s ohledem na jeho prospěch individuálně (to je pravděpodobně nejčastější případ v rutinní praxi).

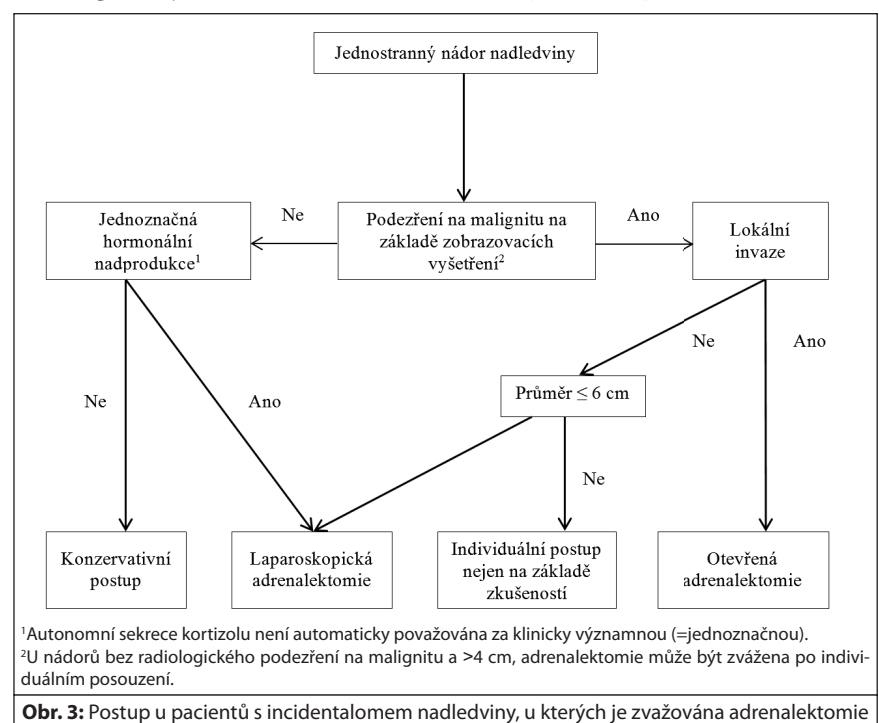
- *Pacienti s nově zjištěným tumorem nadledviny a anamnézou extraadrenální malignity (obr. 4):*

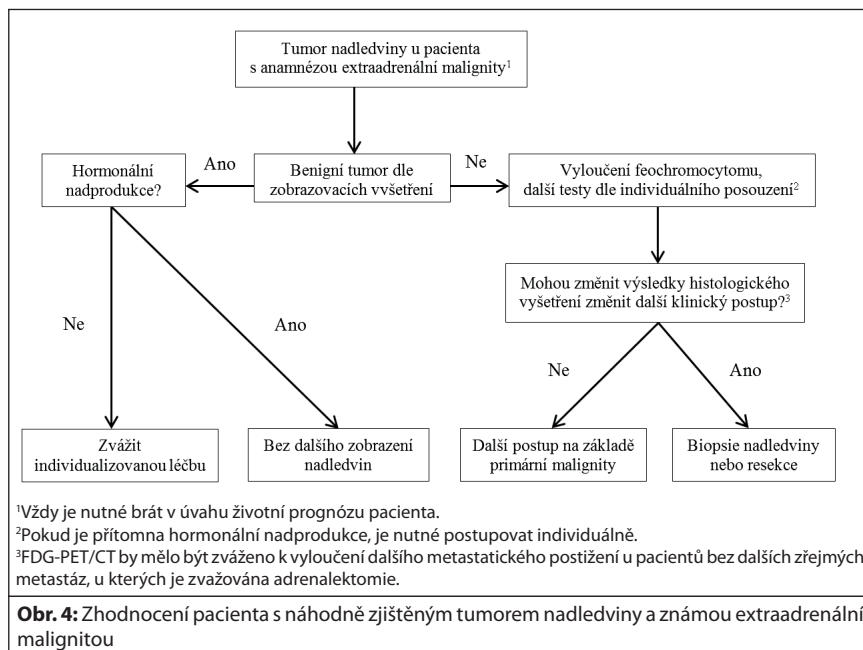
- je nutné vždy stanovit plazmatické/močové metanefriny u pacientů s nádorem nevykazujícím znaky benigního tumoru i v případě, že je velmi pravděpodobné, že se jedná o metastázu. Ostatní hormonální vyšetření by měla být zvážována individuálně.

- u těchto pacientů může FDG-PET/CT nahradit jiné zobrazovací techniky.

- pokud se jedná o benigní tumor dle nativního CT, není nutné další sledování.

- u hraničních nádorů je vhodná kontrola případného růstu ve stejném intervalu jako zobrazovací kontrola u primární malignity. Alternativně je možné použít FDG-PET/CT,





adrenalektomii nebo biopsii.

• biopsie tumoru nadledviny by měla provedena je při splnění těchto podmínek:

- byl vyloučen feochromocytom
- nejedná se o benigní lézi dle zobrazovacího vyšetření
- další postup bude ovlivněn výsledkem histologického vyšetření
- je vhodné zhodnotit funkci zbytků

adrenální kůry u pacientů s oběma bilaterálními metastázami nadledvin.

Závěr

Výše uvedená Doporučení znamenají velký pokrok především ve zdůraznění velmi jednoduchých a jasných kritérií pro posouzení incidentalomu nadledviny. Nejčastěji se setkáváme

s drobnými, hypodenzními tumory u starších nemocných, často s větším množstvím různých onemocnění. Pro ně tato Doporučení znamenají velké zjednodušení – není nutné nejen opakovat zobrazovací vyšetření, ale pravděpodobně není nutné doplňovat i hormonální vyšetření, neboť profit z nich je zcela minimální, ne-li žádný. A pro ty mladší nemocné by měl náhodně zjištěný adenom nadledviny znamenat jen vyloučení autonomní sekrece kortizolu, u těch nemocných s hypertenzí pak i primárního hyperaldosteronismu, byť pravděpodobnost jeho diagnózy je velmi malá (opačným pohledem platí, že při podezření na sekundární arteriální hypertenzi nemáme provádět zobrazovací vyšetření nadledvin). Dále Doporučení zdůrazňují minimalizaci potřeby biopsie nadledvin. Pokud se má provádět, tak jen po vyloučení feochromocytomu a v případech, kdy její výsledek může změnit náš postup.

LITERATURA

1. Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, Dralle H, Newell-Price J, Sahdev A, et al. Management of adrenal incidentalomas: European society of endocrinology clinical practice guideline in collaboration with the european network for the study of adrenal tumors. Eur J Endocrinol 2016;175(2).
2. Funder JW, Carey RM, Mantero F, Murad MH, Reincke M, Shibata H, et al. The management of primary aldosteronism: case detection, diagnosis, and treatment: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2016;101:1889-916.
3. Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo AP, Grebe SK, Murad MH, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2014;99:1915-42.