

Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky podľa § 45 ods. 1 písm. c) zákona 576/2004 Z. z. o zdravotnej starostlivosti, službách súvisiacich s poskytovaním zdravotnej starostlivosti a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov vydáva štandardný postup

Adrenálne incidentalómy

Číslo ŠP	Dátum prvého predloženia na Komisiu MZ SR pre ŠDTP	Status	Dátum účinnosti schválenia ministerkou zdravotníctva SR
0060	20. septembra 2018	schválené	15. januára 2020

Autori štandardného postupu

Autorský kolektív

prof. MUDr. Ivica Lazúrová, DrSc. FRCP; prof. MUDr. Juraj Payer, PhD., MPH, FRCP; MUDr. Patrícia Páleníková, PhD.

Prispievatelia a hodnotitelia: členovia odborných pracovných skupín pre tvorbu štandardných diagnostických a terapeutických postupov MZ SR, hlavní odborníci MZ SR; členovia príslušných výborov Slovenskej lekárskej spoločnosti; interdisciplinárnych odborných spoločností; odborný projektový tím MZ SR pre ŠDTP a patientske organizácie zastrešené AOPP v Slovenskej republike

Odborní koordinátori: MUDr. Jozef Kalužay, PhD.; MUDr. Peter Bartoň; MUDr. Kvetoslava Bernátová, MPH; prof. MUDr. Mariana Mrázová, PhD., MHA; MUDr. Štefan Laššán, PhD.; MHA; prof. MUDr. Jozef Šuvada, PhD., MPH

Recenzenti

členovia Komisie MZ SR pre ŠDTP: MUDr. Štefan Laššán, PhD.; PharmDr. Miriam Vulevová, MBA; MUDr. Peter Bartoň; PharmDr. Zuzana Baťová, PhD.; MUDr. Beata Havelková, MPH; MUDr. Martin Vochyan; prof. MUDr. Jozef Holomáň, CSc.; doc. MUDr. Martin Hrubíško, PhD., mim. prof.; MUDr. Ladislav Šinkovič, PhD., MBA; prof. MUDr. Ivica Lazúrová, DrSc.; prof. MUDr. Pavol Žúbor, PhD., DrSc.; MUDr. Róbert Hill, PhD.; MUDr. Andrej Zlatoš; PhDr. Mária Lévyová; prof. MUDr. Šustrová, CSc.; MUDr. Jana Kelemenová; Ing. Jana Netriová, PhD. MPH; Mgr. Renáta Popundová; Mgr. Katarína Mažárová; MUDr. Jozef Kalužay, PhD.; doc. MUDr. Adriana Liptáková, PhD.; PharmDr. Tatiana Foltánová, PhD.; prof. PhDr. Monika Jankechová, PhD.; MUDr. Jozef Šuvada, PhD., MPH, mim.prof.

Technická a administratívna podpora

Podpora vývoja a administrácia: Mgr. Zuzana Kuráňová; Ing. Barbora Vallová; Mgr. Ľudmila Eisnerová; Mgr. Mário Fraňo; JUDr. Marcela Virágová, MBA; Ing. Marek Matto; prof. PaedDr., PhDr. Pavol Tománek, PhD.; JUDr. Ing. Zsolt Mánya, PhD.; Mgr. Sabína Brédová; Ing. Mgr. Liliána Hruzíková; Ing. Bc. Zuzana Marton; Ing. Zuzana Poláková; Mgr. Tomáš Horváth; Ing. Martin Malina; PhDr. Katarína Gatialová

Podporené grantom z OP Ľudské zdroje MPSVR SR NFP s názvom: "Tvorba nových a inovovaných štandardných klinických postupov a ich zavedenie do medicínskej praxe" (kód NFP312041J193)

Kľúčové slová

incidentalóm, nadobličky, kortizol, aldosterón, metanefrín, adrenokortikálny adenóm

Zoznam skratiek a vymedzenie základných pojmov

A	adrenalín
ACTH	adrenokortikotropný hormón
CT	počítačová tomografia
D	dopamín
DHEAS	dehydroepiandrosterónsulfát
FDG	fluorodeoxyglukóza
F-DOPA	fluoro - dihydroxyfenylalanín
HU	Hounsfieldové jednotky
¹²³ I	jód
LD DST	nízkodávkovaný dexametazónový test
MN	metanefrin
MIBG	metajódbenzylguanidín
MR	magnetická rezonancia
NA	noradrenalin
NMN	normetanefrin
PET	pozitronová emisná tomografia
USG	ultrasonografia

Vymedzenie pojmov:

Adrenálne incidentalómy - klinicky inaparentné adrenálne masy zistené náhodne pri zobrazovacích vyšetreniach (USG,CT,MRI) brušnej dutiny indikovaných z iných príčin, ako suspekcia na adrenálnu patológiu. Pod pojmom adrenálny incidentalóm sa rozumie patologická štruktúra nadobličky o rozmere 1 cm a viac.

Definícia nezahŕňa incidentalómy s prejavmi endokrinnnej nadprodukcie a incidentalómy u chorých so známou malignitou.

Kompetencie

Odborný personál:

Primárny záchyt: endokrinológ, pediater-endokrinológ, internista, všeobecný lekár, chirurg, rádiológ

Diagnostika a liečba: endokrinológ, pediater-endokrinológ, internista, rádiológ, chirurg, prípadne onkológ (podľa histologického nálezu)

Hormonálna diagnostika: interné lôžkové oddelenie alebo interná klinika, endokrinologicky zamerané lôžkové oddelenie

Technické predpoklady: možnosť vykonania dynamických testov na lôžku

Úvod

Rýchly rozvoj zobrazovacích metód, ich kvalita a dostupnosť prináša viac náhodných neočakávaných nálezov. Náhodne nájdený tumor v oblasti nadobličiek v priebehu vyšetrenia (CT, MR alebo USG) indikovaného z iných dôvodov, ako je suspekcia na ochorenie nadobličiek sa nazýva incidentalóm.

Pre vysoký výskyt sa hovorí aj o novej epidémii "AIDS" (Adrenal Incidentalomas Discovered Serendipitously). Prevalencia AI v populácii je vysoká, pri CT nálezoch u dospelaj populácie dosahuje až cca 4%, v populácii osôb nad 70 rokov sa uvádza až okolo 10%.

V r. 2016 boli publikované guidelines Európskej endokrinologickej spoločnosti týkajúce sa manažmentu pacientov s adrenálnymi incidentalómami (Fassnacht et al, 2016). Kvalita dôkazov pri odporúčaníach je vyjadrená ako: veľmi nízka (+ooo), nízka (++oo), stredná (+++o) a silná (++++) .

Základné otázky pri diagnostikovaní adrenálneho tumoru sú:

1. je malígny alebo benígny ?
2. je afunkčný alebo funkčný ?

Tento štandardný postup vznikol metodologicky použitím prístupu *adaptácie* medzinárodných a najmä Európskych klinických postupov (menovite uvedených v zozname literatúry). Z tohto dôvodu implicitne neuvádzame váhu dôkazov na všetkých miestach, iba tam kde to je relevantné z pohľadu zmeny váh dôkazov v kontexte najnovších poznatkov a zmeny oproti *adoptovaným* medzinárodným postupom.

Prevenca

Nie je známa, nakoľko nie sú známe ani príčiny vzniku patologických adrenálnych štruktúr.

V niektorých prípadoch ide o genetické príčiny, doposiaľ však nebola popísaná jedna génová mutácia alebo polymorfizmus, ktoré by boli príčinou vzniku patologických adrenálnych štruktúr. Uvažuje sa o vplyve hyperinzulinímie a inzulínovej rezistencie prosterdníctvom inzulínového rastového faktora - IGF1. Vyššia prevalencia AI u osôb s metabolickým syndrómom, t.j. obezitou, inzulínovou rezistenciou alebo DM 2. typu ukazuje na možnosť prevencie ako je napríklad prevencia metabolického syndrómu. Nie sú však dáta o tom, že by prevenciou metabolického syndrómu sa znížil výskyt AI.

Epidemiológia

Najväčšia skupina nadobličkových tumorov, ich počet v posledných rokoch pribúda vďaka častejšiemu používaniu stále dokonalejších zobrazovacích metód. Vyskytujú sa častejšie u starších osôb, u žien, hypertonikov s esenciálnou hypertenziou a diabetikov ako aj u chorých s malignitami.

Prevalencia v autoptických štúdiách sa pohybuje od 1,5 do 8,5%, veľké CT štúdie uvádzajú prevalenciu do 2,5%, v populácii nad 55 rokov až 4,4%.

Patofyziológia


Najčastejšie príčiny adrenálnych mäs:

- adenómy, prevažne afunkčné (70-94%)
- malígne lézie (adrenokortikálny karcinóm, metastázy, lymfómy)
- cysty
- myelolipómy
- feochromocytóm
- ostatné štruktúry zriedkavejšie (ganglioneurómy, angiolióm, tuberkulóza, aktinomykóza, atď.)

Príčina AI nie je jasná a typický genetický marker adrenokortikálnych tumorov nebol zistený, väčšinou sa popisujú iba sporadické mutácie. Vzhľadom na častejší výskyt adrenálnych mäs u pacientov s obezitou, diabetom, hypertenziou a ďalšími prejavmi metabolického syndrómu, sa uvažuje o vplyve inzulínovej rezistencie a hyperinzulinémie. Nie je však stále jasné, či je inzulín samotným stimulátorom rastu adrenokortikálnych tumorov, alebo či mierna produkcia kortizolu incidentalómom nadobličky môže viesť k inzulínovej rezistencii, evtl. k metabolickému syndrómu. Z tohto dôvodu sa v posledných rokoch skúma hlavne subtílne produkcia kortizolu, t.j. tzv. subklinický hyperkortizolizmus (subklinický Cushingov syndróm).

Z patofyziologického hľadiska incidentalómy môžu byť afunkčné (bez produkcie hormónov) alebo môžu produkovať hormóny, najčastejšie kortizol, menej často aldosterón alebo androgény (DHEA).

Bilaterálne adrenálne masy sa vyskytujú asi v 10-15% adrenálnych incidentalómov. najčastejšie ide o metastázy, lymfómy, primárnu adrenálnu hyperpláziu, bilaterálne kortikálne adenómy, feochromocytómy, kongenitálnu adrenálnu hyperpláziu. Zriedkavejšie sa pod bilaterálnymi masami môžu skrývať infekcie.

Najčastejšie príčiny adrenálnych más		
		ŠTANDARDNÝ DIAGNOSTICKÝ A TERAPEUTICKÝ POSTUP O PACIENTA S ADRENÁLNYM INCIDENTALÓMOM
Typ tumoru	Etiológia	Prevalencia
Tumory kôry nadobličiek	Adenómy	36 - 94%
	Nodulárna hyperplázia	1 - 17%
	Karcinómy	1,2 - 11%
Tumory drene nadobličiek	Feochromocytóm	1,5 - 23%
	Ganglioneurómy	0 - 6%
	Ganglioneuroblastómy, neuroblastómy, karcinómy	vzácne
Ostatné tumory	Myelolipóm	7 - 15%
	Lipóm	0 - 11%
	Primárny lymfóm, hemangióm, leiomyóm, fibróm, teratóm	vzácne
Cysta a pseudocysta		4 - 22%
Infekcie a granulómy		vzácne
Metastázy	Tumor pľúc, prsníka, obličiek, menej často tumor ovárií, melanóm, lymfóm, leukémia	0 - 21%
Pseudoadrenálne tumory	Tumor žalúdka, pankreasu, obličiek, pečene, lymfatických uzlín, technické artefakty	0 - 10%

Klasifikácia

Klasifikácia podľa hormonálnej aktivity:

- hormonálne aktívne
- hormonálne neaktívne (afunkčné)

Klasifikácia podľa charakteru:

- benígne
- malígne

Morfologická klasifikácia zahŕňa jednotlivé štruktúry, ktoré sú uvedené v kapitole Patofyziológia.

Klinický obraz

Keďže ide o náhodne zistené patologické štruktúry, klinický obraz z nadprodukcie hormónov nebýva prítomný.

Klinicky sa veľká adrenálna masa môže prejavovať lokálnymi príznakmi, ako sú bolesti brucha alebo v lumbálnej oblasti. Náhle vzniknutá bolesť môže byť spôsobená zakrvácaním do nádoru.

Pacienti s adrenokortikálnymi tumormi majú často hypertenziu, nadhmotnosť alebo obezitu, diabetes mellitus typ 2 a dyslipidémiu. Tieto príznaky však nepatria priamo do klinického obrazu adrenálneho incidentalómu, sú len asociované s AI.

V prípade, že patologickou štruktúrou je metastáza malígneho novotvaru, alebo lymfóm, môžu mať pacienti prejavy základného onkologického ochorenia.

Diagnostika / Postup určenia diagnózy

Anamnéza

Väčšinou je negatívna na prítomnosť endokrinopatie, v anamnéze možno pátrať po príznakoch metabolického syndrómu.

Fyzikálne vyšetrenie

Nie sú typické fyzikálne znaky. Pri náhodne zistených adrenálnych masách môže byť prítomná hypertenzia, obezita, pri hyperkortizolizme strie a tzv. Cushingoidný habitus.

Vyšetrenia

Hormonálne: za účelom odlišenia hormonálne aktívnych lézií:

A. vylúčenie glukokortikoidnej nadprodukcie:

- v prípade príznakov Cushingovho syndrómu – vykonať testy na diagnostiku manifestného hyperkortizolizmu (viď Cushingov syndróm)
- Subklinický hyperkortizolizmus (subklinický Cushingov syndróm) znamená autonómnou produkciu kortizolu bez zjavných prejavov Cushingovho syndrómu. Vyskytuje sa u 5-20 % všetkých nadobličkových tumorov. Ide o biochemickú abnormitu, ktorá väčšinou neprechádza do manifestného hyperkortizolizmu. V súčasnosti sa ako štandardný test odporúča: nočný 1 mg Dexametazónový test (NIH), pri ktorom hladina plazmatického kortizolu nad 138 nmol/l potvrdzuje hyperkortizolizmus, hladina kortizolu pod 51 nmol/l subklinický hyperkortizolizmus vylučuje. Hladina kortizolu medzi 51 a 138 nmol/l je tzv. šedá zóna a sú potrebné ďalšie doplňujúce vyšetrenia.

Medzi ďalšie doplňujúce vyšetrenia patria:

- nedostatočný pokles nočného plazmatického alebo slinného kortizolu
- supresia plazmatického ACTH
- supresia DHEAS v plazme

B. vylúčenie katecholamínovej nadprodukcie:

- voľné metanefríny v plazme – metanefrín a normetanefrín (najvyššia senzitivita 99%)
- frakcionované metanefríny v moči (97% senzitivita)
- katecholamíny v moči (nižšia senzitivita)
- kyselina vanylmandľová (obsolentná, má veľmi nízku senzitivitu)

C. vylúčenie primárneho hyperaldosteronizmu:

- nevyhnutné vykonať vyšetrenie aldosterónovo-renínového pomeru (ARR) - viď kapitolu „primárny hyperaldosteronizmus“. Podľa Európskych odporúčaní je stanovenie ARR indikované, ak má pacient s incidentalómom nadobličky hypertenziu a/alebo hypokaliémiu.

- pri hodnote ARR nad 300, vykonať dynamické testy supresívne na potvrdenie primárneho hyperaldosteronizmu (test s infúziou NaCl, captoprilový test, ale test s p.o. podaním NaCl) a ďalšiu diferenciálnu diagnostiku podtypov, napr. ortostatický test. Stanovenie hladiny renínu a aldosterónu vyžaduje určité diétne a farmakologické opatrenia, ktoré sú uvedené v ŠDTP " Primárny hyperaldosteronizmus".

D. vylúčenie androgénovej a estrogénovej nadprodukcie

- nadprodukcia androgénov je podozrivá z prítomnosti adrenokortikálneho karcinómu. Za marker androgénového excesu sa považuje DHEAS avšak sú kontroverzie o význame jeho zvýšených hladín
- zriedkavo sa popisuje aj nadprodukcia estrogénov, ktorá sa môže manifestovať u mužov napr. gynekomastiou.

Zobrazovacie metódy: za účelom posúdenia charakteru adrenálnej masy

Je potrebné si uvedomiť, že na rozdiel od endokrinných hypertenzií (Cushingov syndróm, Connov syndróm, feochromocytóm), v prípade adrenálnych incidentalómov, algoritmus vyšetrenia začína zobrazením adrenálnej masy.

Podľa odporúčaní Európskej endokrinologickej spoločnosti všetky adrenálne incidentalómy by mali mať najprv vykonané nekontrastné CT vyšetrenie na určenie veľkosti, obsahu tuku v lézii a tiež jej homogenity (+000).

1. Línia zobrazovania

CT vyšetrenie sa dnes považuje za najsenzitívnejšiu zobrazovaciu metódu a teda **primárnu modalitu na zobrazenie adrenálnych mäs**, pretože môže identifikovať obe nadobličky u 97-99% pacientov. Súčasné CT scany zobrazia nodulárne lézie už od 3-5 mm. Odlíšenie benígnych od malígnych lézií je základným cieľom pri CT vyšetrení. Veľkosť a vzhľad tumoru sú charakteristiky, ktoré môžu pomôcť pri diferenciácii. Za hraničnú veľkosť sa považuje rozmer 4 cm. Špecifickejším parametrom na odlíšenie benígnych a malígnych lézií je denzita vyjadrená v Hounsfieldových jednotkách (HU). Nádory s denzitou menšou ako 10 HU sú obvykle benígne. Lézie s denzitou nad 10HU je potrebné považovať za neurčité a sú potrebné ďalšie vyšetrenia za účelom lepšej charakteristiky adrenálnej masy. Ďalšou dôležitou charakteristikou, ktorá môže pomôcť odlíšiť benígne a malígne lézie je množstvo vyplavenej kontrastnej látky na oneskorených záznamoch, tzv. „washout“.

Adrenálne adenómy sú všeobecne malé, homogénne, dobre ohraničené lézie s jasným okrajom, okrúhle alebo oválne. Pretože obsahujú veľké množstvo intracytoplazmatického tuku, ich denzita je nízka a obvykle nepresahuje 18 HU pri nekontrastnom vyšetrení. Ak má tumor pri CT vyšetrení denzitu nižšiu ako 10 HU, ide väčšinou o adrenálny adenóm bohatý na tuk a v tomto prípade nie je potrebné ďalšie vyšetrenie. Adenómy chudobnejšie na obsah lipidov majú o niečo vyššiu denzitu. Relatívny washout viac než 50% za 10 – 15 minút je suspektný z benígnej masy.

Adrenokortikálne karcinómy sú obvykle väčšie, denznejšie, nepravidelné s heterogénnou štruktúrou vo vnútri tumoru v dôsledku nekróz a hemorágií. Pomerne časté sú kalcifikácie. Denzita je obvykle viac než 10 HU, pretože majú menší obsah lipidov. Washout pri adrenokortikálnom karcinóme je pomalší, obvykle menej ako 40%.

Feochromocytómy sa zobrazujú ako oválne alebo okrúhle masy s denzitou podobnou pečeni a pomerne častými nekrózami a hemorágiami v centre tumoru. Asi v 10% možno vidieť kalcifikácie. Vďaka hypervaskularizácii feochromocytómy často vykazujú intenzívny enhancement.

Diagnóza **myelolipómu** pozostáva z demonštrácie tuku vnútri adrenálnej masy, čím môže byť ľahko identifikovaný. Typická denzita je od -30 do -120 HU. Môže sa však zameniť s hemorágiou. Pri zobrazení **cysty** CT vyšetrenie dáva typický obraz s nízkou denzitou rovnajúcou sa denzite tekutiny.

Magnetická rezonancia - MR nemá vyššiu senzitivitu ako CT vyšetrenie, ale môže bližšie charakterizovať adrenálnu masu. Malígne lézie majú vyššiu intenzitu signálu ako benígne, z dôvodu vyššieho obsahu vody a teda dávajú jasnejší obraz pri T2 váženom zobrazení. Typický hyperintenzívny signál v T2 váženom obraze je charakteristický pre adrenokortikálny karcinóm. MR je užitočná aj pri určovaní stagingu adrenálneho karcinómu. Typický obraz dáva feochromocytóm, ktorý má najvyššiu intenzitu signálu, tzv. zjasnenie (brightness).

Ultrasonografia nadobličiek má význam len pri odhaľovaní väčších mäs, avšak má veľmi nízku senzitivitu. USG vyšetrenie spoľahlivo odhalí masy väčšie ako 3 cm, ale len v 65% zobrazí tumory pod 3 cm.

Scintigrafia - za účelom zobrazenia kôry nadobličiek je možné použiť jodometylnorcholesterolový scan a selenometylnorcholesterolový scan. Význam má pri diagnostike primárneho hyperaldosteronizmu a pri rozlíšení benígnych od malígnych lézií. U nás rádiofarmakum nie je registrované, a vzhľadom na to, že máme iné zobrazovacie metódy, ani nie je nevyhnutné a má len veľmi obmedzené indikácie, ktoré sú na rozhodnutí skúseného endokrinológa.

- ^{123}I – MIBG a ^{131}I -MIBG: majú význam pri zobrazení feochromocytómu
- ^{111}In -oktreotidový scan: význam pri zobrazení feochromocytómu, avšak len ak uvažujeme o prípadnej liečbe somatostatínovými analógmi.

2. Ďalšia línia funkčného zobazovania sa týka len malígnych lézií nadobličiek a zobrazenia ich metastáz.

Pozitrónová emisná tomografia (PET): FDG (fluorodeoxyglukóza) –PET má význam pri diferenciácii benígnych od malígnych lézií.

6-fluorodopamín PET (F-DOPA-PET): má význam pri zobrazení malígneho metastatického feochromocytómu.

Aspiračná biopsia tenkou ihlou (FNAB): používa sa zriedka a to za USG alebo CT kontroly. Pri podozrení na feochromocytóm je kontraindikovaná. Najväčší prínos je pri podozrení na karcinóm, metastatické postihnutie nadobličiek alebo lymfóm.

Molekulárna diagnostika: je indikovaná hlavne pri feochromocytóme a primárnom hyperaldosteronizme, ak máme podozrenie na glukokortikoidmi supresibilný hyperaldosteronizmus. Nemáme typický genetický marker pre adrenokortikálne karcinómy a afunkčné adenómy.

Diferenciálna diagnostika: spočíva v odlíšení benígnych od malígnych lézií, v rozlíšení jednotlivých benígnych lézií na základe zobrazovacích vyšetrení a v odlíšení hormonálne aktívnych más od neaktívnych.

Určenie biologickej povahy tumoru:

- Je základným parametrom pri určovaní ďalšieho postupu u pacientov po náleze incidentalómu. Určitým vodítkom sú zobrazovacie charakteristiky tumoru pri CT alebo MR (viď vyššie).
- V súčasnosti sa opierame o odhad biologickej povahy tumoru predovšetkým na základe CT vyšetrenia, t.j. jeho veľkosti, denzity a relatívneho washoutu kontrastnej látky. Čím je tumor väčší, tým je väčšia pravdepodobnosť jeho malígnej povahy. Pri tumoroch menších ako 4cm je pravdepodobnosť jeho malígnej povahy 2%, tumory 4–6 cm - je pravdepodobnosť 6% a tumory väčšie ako 6 cm 25%.
- Denzita vyššia ako 10 HU môže byť podozrivá z malignity. Washout k.l. nad 50% svedčí skôr pre benígnu léziu, obvykle adenóm. Pomalý washout ukazuje na možnú malígnu léziu.

Európske odporúčania z roku 2016:

1. posudzovanie rizika malignity:

- v prvom rade sa odporúča určiť, či je adrenálna masa benígna alebo malígna
- odporúča sa zobrazenie adrenálnej masy pomocou nekontrastného CT (+ooo)
- ak nekontrastné CT svedčí pre benígnu léziu (menej ako 10 HU) a masa je homogénna a menšia než 4 cm, ďalšie zobrazovanie sa už neodporúča (+ooo).
- ak CT charakteristiky sú neurčité z hľadiska benignity, možno zvážiť tri modality: bezprostredné použitie inej zobrazovacej metódy, alebo sledovanie masy po 6-12 mesiacoch pomocou CT, alebo chirurgické riešenie.
- adrenálna biopsia sa neodporúča (+++o)

2. posudzovanie hormonálnej nadprodukcie

- každý pacient má byť starostlivo vyšetrený so zameraním na klinické prejavy hormonálnej nadprodukcie
- všetci pacienti majú mať realizovaný 1 mg nočný dexametazonový supresívny test (++oo)
- hladina sérového kortizolu po 1 mg Dexametazónu menej ako 51 nmol/l vylučuje subklinický hyperkortizolizmus (++oo), hladina medzi 51 a 138 nmol/l svedčí pre možný hyperkortizolizmus a hladina nad 138 nmol/l svedčí pre autonómnu nadprodukciju kortizolu.
- autonómna kortizolová sekrécia neznamená stav s vysokým rizikom pre vývoj Cushingovho syndrómu (++oo).

- u pacientov so subklinickým hyperkortizolizmom sa odporúča vykonať skrining na prítomnosť hypertenzie a diabetes mellitus (+++o).

- u všetkých pacientov s adrenálnym incidentalómom sa odporúča vylúčiť feochromocytóm stanovením voľných plazmatických metanefrínov alebo močových frakcionovaných metanefrínov (+++o)

- u pacientov so súčasnou hypertenziou a/alebo hypokaliémiou sa odporúča vyšetriť pomer aldosterón/renín na vylúčenie primárneho hyperaldosteronizmu.

(Fassnacht, et al, 2016).

Liečba

Jedinou kuratívnou liečbou je chirurgická terapia - adenalektómia. Chirurgickou liečbou prvej voľby je dnes laparoskopická adenalektómia.

Indikácie chirurgickej liečby:

- 1 **hormonálne aktívne** adrenálne masy, t. j. feochromocytóm, Cushingov syndróm a primárny hyperaldosteronizmus.
- 2 **malígne adrenálne masy**. Pri malígnych léziách sa preferuje skôr otvorená chirurgická liečba, avšak v poslednom období mnohí autori ich nepovažujú za kontraindikácie laparoskopickej adenalektómie.

Keďže zobrazovacie metódy nie sú schopné vždy spoľahlivo odlíšiť benígne od malígnych lézií, kritériom malignity a teda aj terapeutického postupu je veľkosť nádoru, t. j. tumory väčšie ako 6 cm sú indikáciou pre chirurgickú liečbu v súlade s odporúčaním Európskej endokrinologickej spoločnosti. Tumory menšie ako 4 cm sú definované ako nízko rizikové z hľadiska malignity, a preto sú indikované na sledovanie. Pri léziách veľkosti medzi 4 a 6 cm sa považuje chirurgická liečba aj liečba konzervatívna (observácia) za alternatívne prístupy (+ooo).

Európske guidelines odporúčajú vykonať otvorenú adenalektómiu vtedy ak má tumor znaky lokálnej invázie a CT charakteristiky malignity (+ooo). Laparoskopická adenalektómia sa odporúča u pacientov s unilaterálnymi masami bez lokálnej invázie a veľkosťou 6 cm a menej (+ooo).

Subklinický hyperkortizolizmus: V prípade subklinického hyperkortizolizmu, sú chirurgická liečba aj observácia považované za alternatívne prístupy (+ooo), pretože zatiaľ chýbajú prospektívne štúdie o morbidite a mortalite ako aj celkovom kardiovaskulárnom riziku u týchto chorých. Taktiež nie je známy ani efekt adenalektómie na prognózu a kvalitu života.

Perioperačná liečba glukokortikoidmi sa odporúča u všetkých pacientov so suspektnou autonómnou nadprodukciou kortizolu, t.j. u tých, ktorí nesuprimovali sérový kortizol po 1 mg dexametazónu pod 50 nmol/l.

Sledovanie (follow-up)

V prípade, že je adrenálny tumor indikovaný na sledovanie, odporúča sa nasledujúci postup: Lézie s typickými charakteristikami adenómu, rozmerov do 4 cm, sa neodporúča vôbec ďalej zobrazovať a lézie väčšie alebo s neurčitým nálezom (nad 10 HU) sa odporúčajú zobrazit' ešte raz po 6-12 mesiacoch (+ooo), najčastejšie CT vyšetrením. Adrenalektómia je indikovaná, ak sa objaví hormonálna nadprodukcia alebo ak sa tumor zväčší o 5 mm alebo o 20% veľkosti. Necháva sa tu priestor na individuálne rozhodnutie lekára podľa charakteru tumoru v CT obraze. Pri rozhodovaní o opakovaných CT vyšetreniach treba brať ohľad na vysokú radiačnú záťaž. O výbere kontrolného zobrazenia (CT alebo MR) môže rozhodnúť rádiológ na základe zváženía prínosu zobrazenia a radiačnej záťaže pacienta.

Európske odporúčania okrem kontrolného CT pri neurčitých léziách umožňujú aj iné alternatívy, ako je chirurgické odstránenie tumoru, alebo použitie inej zobrazovacej metódy pre lepšiu charakteristiku adrenálnej masy.

Európske odporúčania neindikujú opakované hormonálne vyšetrenia u pacientov, kým sa neobjavia prejavy endokrínnej aktivity alebo kým nedôjde k zhoršeniu komorbidít - hypertenzie, diabetu (+ooo). U pacientov s autonómnou produkciou kortizolu sa odporúča raz ročne klinické vyšetrenie (+ooo) a pri zhoršení komorbidít asociovaných s hyperkortizolémiou, možno zväziť benefit chirurgickej liečby. Všetci pacienti so subklinickou produkciou kortizolu by mali mať vykonaný skrining pre hypertenziu a diabetes mellitus 2.typu (++oo), taktiež by mali byť sledovaní z hľadiska výskytu vertebrálnych fraktúr (++oo).

Subklinický hyperkortizolizmus nie je rizikom pre vývoj manifestného Cushingovho syndrómu (++oo). (Fassnacht, et al 2016).

Prognóza

Prognóza pacientov s adrenálnym incidentalómom závisí od biologickej povahy.

U pacientov s adrenokortikálnym adenómom prípadne inými benígnymi štruktúrami, je dobrá a neodlišuje sa od dĺžky života bežnej populácie. Ak je adrenálny adenóm spojený s metabolickým syndrómom a teda vyšším kardiovaskulárnym rizikom, je prognóza daná závažnosťou tohto rizika.

U pacientov s adrenokortikálnym karcinómom alebo metastázou iného malígneho novotvaru, je horšia a závisí od biologickej povahy a prognózy primárneho nádoru.

Stanovisko expertov (posudková činnosť, revízna činnosť, PZS a pod.)

Z posudkového hľadiska adrenálne incidentalómy môžu spôsobovať dočasnú pracovnú neschopnosť a to v závislosti od biologickej povahy tumoru, resp. príznakov. Väčšina AI sú však klinicky nemé a z hľadiska biologickej povahy benigne, preto obvykle pracovnú schopnosť pacienta neovplyvnia.

Zabezpečenie a organizácia starostlivosti

inštitúcia: endokrinologická ambulancia, interná a kardiologická ambulancia, endokrinologicky zamerané lôžkové oddelenie, interné lôžkové oddelenie

odborný personál: lekár – endokrinológ, pediater-endokrinológ, internista, rádiológ, chirurg, v prípade malígnych lézií sa odosiela do starostlivosti onkológa.

technické predpoklady: možnosť vykonania dynamických testov – lôžko, možnosť testovania renín-angiotenzín-aldosterónového systému, metanefrínov ako aj glukokortikoidnej nadprodukcie.

Organizácia starostlivosti: pri náhodnom zistení patologickej adrenálnej masy (USG, CT, MR) pacient sa odosiela endokrinológovi alebo internistovi. ten v spolupráci s rádiológom posúdi charakter masy, evtl. doplní CT vyšetrenie (ak bola masa detekovaná napr. USG vyšetrením). Ak má masa charakteristiky malígnej lézie, lekár doplní príslušné zobrazovacie a hormonálne vyšetrenia (hlavne vylúčenie feochromocytómu) a odošle pacienta na chirurgické riešenie.

V prípade potvrdenia malígnej lézie, starostlivosť o pacienta preberá onkológ.

Ak CT svedčí pre benígny charakter tumoru a veľkosť tumoru je malá, preberá starostlivosť endokrinológ, ktorý vylúči resp. potvrdí hormonálnu nadprodukciu a zabezpečuje aj ďalší dispenzár (follow up) ako aj indikáciu na adenektómiu.

Ďalšie odporúčania

Kontrola pacienta sa odporúča po adenektómii v prípade neprítomnosti recidívy 5 rokov.

V prípade konzervatívneho postupu, ak je tumor afunkčný, dispenzár sa ukončuje po 5 rokoch.

V prípade subklinického hyperkortizolizmu a konzervatívneho postupu sa dispenzár odporúča 10 rokov.

Dispenzár:

Raz za pol roka, po roku raz ročne – pri afunkčných léziách, ktoré neboli operované. CT sa kontroluje raz po pol roku, v prípade že má tumor benígny charakter, bez progresie veľkosti a je afunkčný, ďalšie CT kontroly sa neodporúčajú (riziko žiarenia).

Po úspešnej adenektómii pre hyperfunkčný tumor raz za pol roka, počas 5 rokov.

Po adenektómii pre malígny tumor – určí onkológ.

Subklinický hyperkortizolizmus bez chirurgickej liečby raz za pol roka.

Doplnkové otázky manažmentu pacienta a zúčastnených strán

Najväčšou chybou pri manažmente pacientov s adrenálnym incidentalómom je časté zobrazovanie a to nielen pomocou CT ale aj pomocou ďalších zobrazovacích metód. Ak je nádor na nadobličke afunkčný a CT charakteristiky sú typické pre benígnu léziu, stačí jedno ďalšie kontrolné zobrazenie o 6-12 mesiacov. Je potrebné upozorniť pacienta, ak sa dožaduje ďalších vyšetrení, na zdravotné riziká opakovaný rádiologických vyšetrení.

Odporúčania pre ďalší audit a revíziu štandardu

Prvý plánovaný audit a revízia tohto štandardného postupu po roku a následne každých 5 rokov resp. pri známom novom vedeckom dôkaze o efektívnejšom manažmente diagnostiky alebo liečby a tak skoro ako je možnosť zavedenia tohto postupu do zdravotného systému v Slovenskej republike. Klinický audit a nástroje bezpečnosti pacienta budú doplnené pri 1. revízii.

Literatúra

Bernini GP, Moretti A, Oriandini C et al: Long-term morphological and hormonal follow-up in a single unit on 115 patients with adrenal incidentalomas. *British J Cancer*, 2005, 92, 1104 – 1109

National Institutes of Health State-Of-the-Science Statement. Management of the Clinically Inapparent Adrenal Mass (Incidentaloma). Febr 4-6, 2002.

Stavropoulos K, Imprialos KP, Katsiki N, et al: Primary aldosteronism in patients with adrenal incidentaloma: is screening appropriate for everyone? *J Clin Hypertens*, 2018, 20: 942-948

Morelli V, Scillitani A, Arosio M, Chiodini I: Follow-up of patients with adrenal incidentaloma in accordance with the European Society of Endocrinology Guideline: could we be safe ?. *J. Endocrinol Invest*, 2017, 40: 331-333

Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, et al: Management of adrenal incidentaloma: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the study of adrenal tumors. *Eur J Endocrinol*, 2016, 175: G1-G34

Cawood TJ, Hunt PJ, O'Shea D, Cole D, Soule S: Recommended evaluation of adrenal incidentalomas is costly, has high false positive rates and confers a risk of fatal cancer that is similar to the risk of the adrenal lesion becoming malignant: time for a rethink ? *Eur J Endocrinol*, 2009, 161: 513-527

Pacák K, Lazúrová I, et al: Nádory nadledvin v súčasnej klinickej praxi. *Galen*, 2011, s. 237

Terzolo M, Stigliano A, Chiodini I, et al: AME position statement on adrenal incidentaloma. *Eur J Endocrinol*, 2011, 164: 851-870

Výnos Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky č. 09812/2008-OL z 10. septembra 2008 o minimálnych požiadavkách na personálne zabezpečenie a materiálno-technické vybavenie jednotlivých druhov zdravotníckych zariadení, Vestník MZ SR, Ročník 56, Čiastka 32-51, 2008

Poznámka:

Ak klinický stav a osobitné okolnosti vyžadujú iný prístup k manažmentu (prevencii, diagnostike alebo liečbe) ako uvádza tento štandardný postup, je možný aj alternatívny postup, ak sa vezmú do úvahy ďalšie vyšetrenia, komorbidity, súvisiace okolnosti alebo liečba, teda odlišný prístup založený na dôkazoch alebo na základe klinickej konzultácie alebo klinického konzília.

Takýto klinický postup má byť jasne zaznamenaný v zdravotnej dokumentácii pacienta.

Účinnosť

Tento štandardný postup nadobúda účinnosť 15. januára 2020.

**Andrea Kalavská, v. r.
ministerka**