



Оригинальная статья

Дифференциальная диагностика опухолей надпочечников с неопределенным или злокачественным фенотипом по данным компьютерной томографии: ретроспективное исследование

Иловайская И.А.¹ • Луговская А.Ю.¹ • Глазков А.А.¹ • Бритвин Т.А.¹ • Гуревич Л.Е.¹ • Шикина В.Е.¹

Обоснование. Компьютерная томография (КТ) считается золотым стандартом диагностики опухолей надпочечников. На основании размера и нативной плотности опухоли (КТ-фенотип) можно судить о ее злокачественном потенциале, однако диагностическая точность этих параметров нуждается в изучении. Не определено и значение клинико-анамнестических данных в дифференциальной диагностике новообразований надпочечников.

Цель – выявить дифференциально-диагностические признаки феохромоцитомы (ФХЦ), аденокортикального рака (АКР) и гормонально-неактивной опухоли надпочечника (ГНОН) у пациентов с образованием надпочечника неопределенного или злокачественного КТ-фенотипа.

Материал и методы. В одноцентровое наблюдательное ретроспективное выборочное неконтролируемое исследование включены 123 пациента с образованиями надпочечников с неопределенным (нативная плотность ≥ 10 HU либо размер опухоли ≥ 4 см) или злокачественным (нативная плотность ≥ 10 HU и размер опухоли ≥ 4 см) КТ-фенотипами, которые были прооперированы с января 2011 по декабрь 2023 г. На основании гистологического и иммуногистохимического исследований у 63 пациентов верифицирован диагноз ФХЦ, у 30 – АКР и у 30 – ГНОН. Оценивали наличие клинических проявлений, сопутствующих заболеваний, данные лабораторно-инструментальных обследований.

Результаты. Артериальная гипертензия (АГ) кризового течения доминировала во всех группах пациентов, и наличие АГ не было отличительным признаком. Тем не менее при ФХЦ превалировала АГ 3-й степени (80,9%, 51/63),

и шансы выявить ФХЦ у пациентов с опухолью надпочечника и АГ 3-й степени были повышены (отношение шансов (ОШ) 5,978, 95% доверительный интервал (ДИ) 2,620–13,640; $p < 0,001$). Для пациентов с ФХЦ были характерны головная боль (57,1%, 36/63) и учащенное сердцебиение (48,3%, 27/63), а также сопутствующая язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (25,4%, 16/30). Общая слабость и боль в поясничной области оказались симптомами, типичными для большей части пациентов с АКР (63,3%, 19/30 и 60%, 18/30 соответственно) и ГНОН (56,7%, 17/30 и 73,3%, 22/30 соответственно), что отличало их от больных с ФХЦ. Показатели систолического и диастолического артериального давления, степень и характер течения АГ были сходны в группах АКР и ГНОН. Нативная КТ-плотность опухоли ≥ 10 HU и размеры более 4 см (злокачественный КТ-фенотип) отмечены в 90% (27/30) случаев АКР, 62% (39/63) – ФХЦ и 36,7% (11/30) – ГНОН; шансы выявить ГНОН при этом КТ-фенотипе низкие (ОШ 0,237, 95% ДИ 0,097–0,555; $p < 0,001$). Данный фенотип позволяет обнаруживать злокачественную опухоль (ФХЦ или АКР) с чувствительностью 71% и специфичностью 63,3%. Неопределенный КТ-фенотип с нативной плотностью ≥ 10 HU и размерами опухоли < 4 см отмечался одинаково часто при ФХЦ (36,5%, 23/63) и ГНОН (30%, 9/30), но значительно реже при АКР (10%, 3/30); при этом КТ-фенотипе были низкие шансы выявить АКР (ОШ 0,212, 95% ДИ 0,048–0,659; $p = 0,016$). Другой неопределенный КТ-фенотип с нативной плотностью < 10 HU и размерами ≥ 4 см отмечен только у 1 из 63 (1,6%) пациентов с ФХЦ и в 10 из 30 (33,3%) наблюдений ГНОН; шансы выявить при таком КТ-фенотипе злокачественную опухоль надпочечников низкие (ОШ 0,022, 95% ДИ

0,001–0,123; $p < 0,001$). Этот фенотип с низкой чувствительностью (33,3%), но высокой специфичностью (98,9%) говорит о наличии у пациента ГНОН. **Заключение.** При злокачественном КТ-фенотипе опухоли надпочечника дифференциальная диагностика проводится между АКР и ФХЦ, при этом шансы выявить ГНОН крайне низкие. При неопределенном КТ-фенотипе опухоли надпочечника с высокой нативной плотностью образования > 10 HU и размерами < 4 см дифференциальную диагностику следует проводить в первую очередь между ФХЦ и ГНОН, в этом случае низкие шансы выявить АКР. Неопределенный КТ-фенотип опухоли надпочечника с нативной плотностью < 10 HU и размерами образования ≥ 4 см свойственен для доброкачественных ГНОН, при данном КТ-фенотипе крайне низкие шансы выявить злокачественную опухоль.

Ключевые слова: инциденталомы надпочечника, феохромоцитома, аденокортикальный рак, гормонально-неактивные опухоли надпочечника, артериальная гипертензия, компьютерная томография, фенотип, дифференциальная диагностика

Для цитирования: Иловайская ИА, Луговская АЮ, Глазков АА, Бритвин ТА, Гуревич ЛЕ, Шикина ВЕ. Дифференциальная диагностика опухолей надпочечников с неопределенным или злокачественным фенотипом по данным компьютерной томографии: ретроспективное исследование. Альманах клинической медицины. 2025;53(2):71–82. doi: 10.18786/2072-0505-2025-53-010.

Поступила 10.02.2025; доработана 08.07.2025; принята к публикации 14.07.2025; опубликована онлайн 25.07.2025



Частота случайного выявления опухолей надпочечников при проведении компьютерной томографии (КТ) составляет 1,2–1,9%, увеличившись на порядок с момента внедрения визуализационных методов диагностики в практическое здравоохранение [1–3]. Так, по данным популяционного когортного исследования, проведенного в Миннесоте (США), стандартизированные показатели заболеваемости (количество случаев на 100 тыс. человеко-лет) возросли с 4,4 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,3–8,6) в 1995 г. до 47,8 (95% ДИ 36,9–58,7) в 2017 г., в основном за счет аденом диаметром менее 40 мм у пациентов старше 40 лет [4]. Частота обнаружения новообразований надпочечников увеличивается с возрастом, но не имеет гендерных различий [1, 4]. В каждом случае требуется оценка возможного злокачественного потенциала опухоли и исключение ее гормональной активности, так как от этого зависит тактика ведения пациента [5–7].

Для дифференцировки доброкачественного и злокачественного характера опухоли надпочечника достаточно проведения КТ без внутривенного контрастного усиления с определением размера образования и его нативной плотности, измеренной в единицах Хаунсфилда (англ. Hounsfield units, HU) [5–7]. КТ-признаками, указывающими на доброкачественный характер опухоли надпочечника (доброкачественный КТ-фенотип), принято считать размеры опухоли менее 4 см и нативную плотность менее 10 HU (низкая нативная плотность). Злокачественный КТ-фенотип характеризуется размерами опухоли надпочечника 4 см и более и нативной КТ-плотностью 10 HU и выше (высокая нативная плотность), особенно в случае наличия признаков опухолевого или сосудистого тромбоза, инвазивного роста в соседние органы. Если выявляется только один из указанных признаков – либо размер опухоли 4 см и более, либо нативная плотность 10 HU и выше, это трактуется как неопределенный КТ-фенотип. Таким образом, сразу после обнаружения образования надпочечников можно классифицировать КТ-фенотип [5–7] и стратифицировать риск злокачественного процесса.

Большинство новообразований надпочечников (до 80–84%) доброкачественные и гормонально-неактивные [2, 3, 8]. Доля злокачественных опухолей надпочечников, среди которых встречаются в первую очередь феохромоцитомы (ФХЦ) и адренокортикальный рак (АКР), не превышает 20%, однако именно их лечение представляет наибольшие сложности.

Феохромоцитомы составляют 1–5% от всех опухолей надпочечников и находятся на 2-м месте

Иловайская Ирэна Адольфовна – д-р мед. наук, доцент, руководитель отделения нейроэндокринных заболеваний отдела общей эндокринологии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3261-7366>
✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация. E-mail: irena.ilov@yandex.ru

Луговская Анна Юрьевна – науч. сотр. отделения нейроэндокринных заболеваний отдела общей эндокринологии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5187-1602>. E-mail: a.lugovskaya@monikiweb.ru

Глазков Алексей Андреевич – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаборатории медико-физических исследований¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6122-0638>. E-mail: aaglazkov@bk.ru

Бритвин Тимур Альбертович – д-р мед. наук, руководитель отделения эндокринной хирургии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6160-1342>. E-mail: t.britvin@gmail.com

Гуревич Лариса Евсеевна – д-р биол. наук, профессор, вед. науч. сотр. отделения морфологической диагностики отдела онкологии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9731-3649>. E-mail: larisgur@mail.ru

Шикина Валентина Евгеньевна – канд. мед. наук, профессор кафедры онкологии факультета усовершенствования врачей¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6672-4269>. E-mail: shik-val@mail.ru

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

по распространенности среди злокачественных образований надпочечников (после метастазов в надпочечники рака другой локализации) [2, 8, 9]. Накопленные данные о генетической природе ФХЦ, патоморфологических особенностях опухоли, метастатическом потенциале изменили трактовку заболевания: все катехоламин-продуцирующие опухоли рассматриваются как злокачественные, что отражено в последней редакции классификации нейроэндокринных опухолей и опухолей эндокринных органов Всемирной организации здравоохранения [10]. АКР – злокачественная опухоль коркового слоя надпочечников, его доля среди всех опухолей надпочечников варьирует от 0,4 до 4% [2, 3, 11]. В связи с вышесказанным особую важность приобретают вопросы ранней дифференциальной диагностики образований надпочечников и определение злокачественного потенциала опухоли. Однако исследований, сопоставляющих клинико-анамнестические данные и КТ-фенотип опухоли, недостаточно.

Цель – выявить дифференциально-диагностические признаки ФХЦ, АКР и гормонально-неактивной опухоли надпочечника (ГНОН) у пациентов с образованием надпочечника неопределенного или злокачественного КТ-фенотипа.

Материал и методы

Проведено одноцентровое наблюдательное ретроспективное выборочное неконтролируемое исследование. В анализ включены данные медицинских карт 123 пациентов с образованиями надпочечников, которые были прооперированы с 1 января 2011 по 31 декабря 2023 г. в отделении хирургической эндокринологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. Протокол исследования одобрен независимым комитетом по этике ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (протокол № 3 от 11.02.2021).

Критериями включения были возраст более 18 лет, наличие образования надпочечника размером ≥ 4 см и/или нативной плотностью ≥ 10 HU, наличие гистологического и иммуногистохимического (ИГХ) исследований, подтверждающих диагноз ФХЦ, АКР, ГНОН. Критерии исключения: отсутствие данных о нативной плотности и размерах образования надпочечника по результатам КТ-исследования, другие подтвержденные с помощью гистологического и ИГХ-исследований опухоли надпочечников или метастазы других злокачественных опухолей, отсутствие данных ИГХ-исследования послеоперационного материала.

Для анализа из медицинских карт стационарного больного (форма 003у) выбирали анамнестические данные и результаты клинического



и лабораторно-инструментального обследования до проведения хирургического лечения. Оценивали частоту таких симптомов, как чувство учащенного сердцебиения, головная боль, потливость, бледность или покраснение лица, тошнота, рвота, запоры, боли в животе, боли в поясничной области и в области сердца, онемение рук, дрожь в теле, чувство тревоги, чувство жара, озноб, одышка, головокружение, повышение температуры тела и слабость, показатели максимального систолического и диастолического артериального давления (САД и ДАД), характер течения артериальной гипертензии (АГ), частоту сердечных сокращений (ЧСС). Кризовым считалось течение АГ с эпизодами подъема артериального давления (АД), сопровождавшимися ухудшением самочувствия, при этом между эпизодами АД могло быть как повышенным, так и целевым – в таких случаях в анализ включали показатели максимального САД и ДАД, зафиксированные в момент криза. Степень АГ определяли по максимальным показателям САД и ДАД в соответствии с критериями Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Евразийской ассоциации кардиологов [12]. На момент оценки АД данные о проводимой антигипертензивной терапии были доступны у 44 пациентов с ФХЦ, 29 пациентов с АКР и 26 пациентов с ГНОН (рис. 1).

Проанализировано наличие сопутствующих заболеваний: нарушений углеводного обмена, узлового нетоксического зоба, медулярного рака щитовидной железы, первичного гиперпаратиреоза, опухолей гипофиза и нейроэндокринных опухолей, хронической сердечной недостаточности, острого нарушения мозгового кровообращения, цереброваскулярных болезней, желчнокаменной болезни, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, мочекаменной болезни, хронического пиелонефрита, заболеваний органов дыхания, других онкологических заболеваний, аутоиммунных и хронических инфекционных заболеваний.

КТ надпочечников проводили без контрастного усиления с толщиной среза 1,25 мм, с последующей мультипланарной реконструкцией. По данным КТ оценивали расположение, размеры, нативную плотность образования надпочечника. Объем образования надпочечника рассчитывали по формуле:

Объем (см³) = Длина (мм) × Ширина (мм) × Толщина (мм) × 0,0005.

Уровень экскреции свободных метанефринов и норметанефринов в суточной моче определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией, референсные значения составили: метанефрины – менее 320 мкг/сут, норметанефрины – менее 390 мкг/сут.

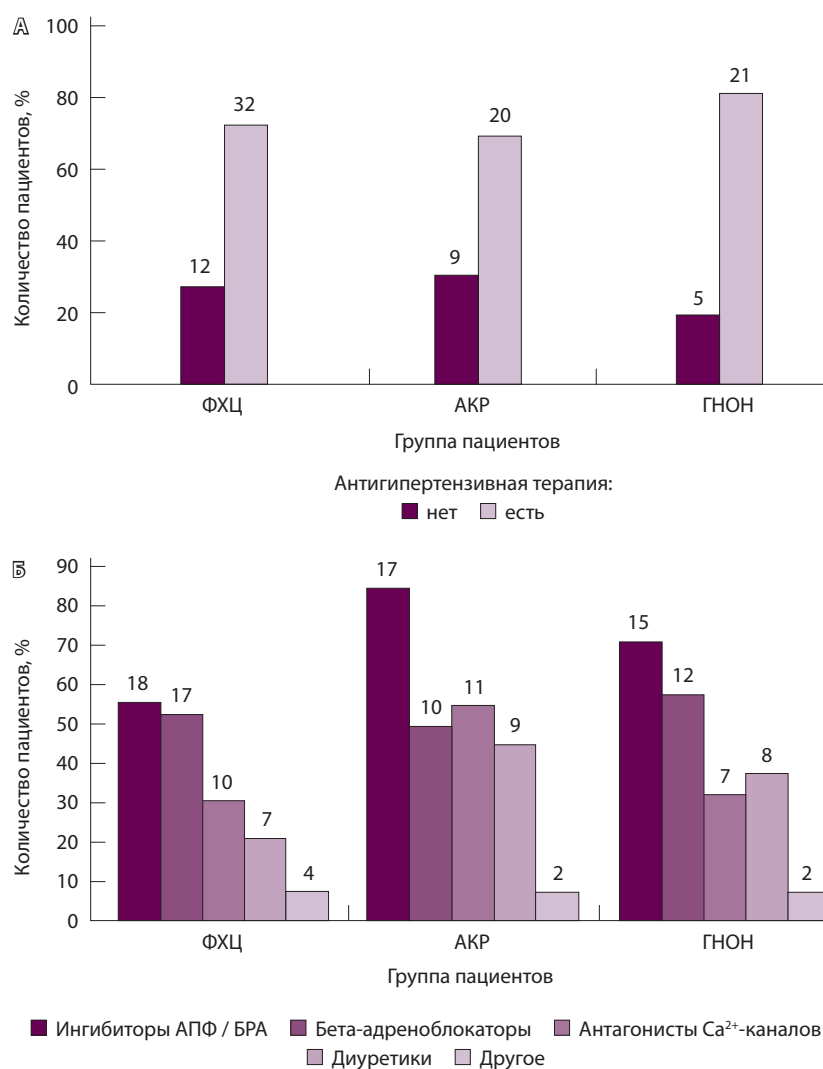


Рис. 1. Сведения об антигипертензивной терапии на момент оценки артериального давления у обследованных пациентов в зависимости от вида опухоли надпочечника: доля пациентов, получавших лечение (**А**), и частота применения различных видов антигипертензивной терапии в качестве монотерапии или в комбинации (**Б**). Над столбцами указано абсолютное количество пациентов. АКР – адренокортикальный рак, АПФ – ангиотензинпревращающий фермент, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина, ГНОН – гормонально-неактивные опухоли надпочечников, ФХЦ – феохромоцитома

Процент повышения метанефринов и норметанефринов рассчитывали по формуле:

$$\% = [(Y - \text{ВПКЗ}) / \text{ВПКЗ}] \times 100,$$

где Y – полученный параметр, ВПКЗ – верхний предел контрольных значений (0%).

Пациенты были разделены на 3 группы исходя из верифицированного гистологического диагноза: ФХЦ (n = 63), АКР (n = 30), ГНОН (n = 30).

Расчеты проводили в программе RStudio 2024.04.2 (Posit PBC) с помощью языка R версии 4.3.3. Количественные данные представлены в виде медианы [25-й процентиль; 75-й процентиль],



минимальных и максимальных значений (min-max). Для сравнения количественных переменных применяли критерий Крускала – Уоллиса с апостериорными попарными сравнениями тестом Данна с поправкой Холма – Бонферрони. Сравнение качественных признаков выполняли с помощью критерия хи-квадрат либо точного критерия Фишера. Отношение шансов (ОШ) при сравнении двух групп рассчитывали как частное от деления шансов развития исхода в одной группе к шансам развития исхода в другой, где шансами считали отношение числа исследуемых с наличием исхода к числу исследуемых с отсутствием исхода; для рассчитанного ОШ определяли 95% ДИ. Статистически значимым считали уровень p менее 0,05.

Результаты

Демографические характеристики

В исследование включены 123 пациента с опухолями надпочечников, из них 63 пациента с ФХЦ в возрасте от 22 лет до 81 года (40 женщин, 23 мужчины), 30 – с АКР в возрасте от 28 до 68 лет (23 женщины, 7 мужчин) и 30 – с ГНОН в возрасте от 27 до 79 лет (26 женщин, 4 мужчины) (табл. 1). На момент установления диагноза возраст пациентов статистически значимо различался при множественном сравнении; при попарном сравнении групп пациенты с ФХЦ и АКР были моложе пациентов с ГНОН. Статистически значимых различий в распределении пациентов по полу не отмечено.

Клиническая симптоматика

В группе ФХЦ наиболее частыми клиническими проявлениями были головная боль и чувство учащенного сердцебиения (табл. 2). Частота

этих симптомов была статистически значимо выше при ФХЦ по сравнению с АКР и ГНОН, но не имела отличий в группах АКР и ГНОН. В группах АКР и ГНОН самыми распространенными симптомами были общая слабость и боль в поясничной области, которые беспокоили более половины пациентов и встречались статистически значимо чаще по сравнению с группой ФХЦ. Других статистически значимых отличий частоты симптомов между группами не выявлено (см. табл. 2).

Кардиоваскулярные проявления

АГ зафиксирована у большинства пациентов с различными опухолями надпочечников: при ФХЦ – у 58/63 (92,1%), при АКР – у 23/30 (76,7%), при ГНОН – у 24/30 (80%); различий частоты АГ в группах не отмечено ($p = 0,089$). Показатели САД и ДАД оказались статистически значимо выше в группе ФХЦ как при множественном сравнении, так и при попарном сравнении с группами АКР и ГНОН ($p < 0,001$ при критическом уровне значимости $< 0,0167$ для обоих сравнений), при этом показатели в группах АКР и ГНОН не отличались (рис. 2).

Доля пациентов с АГ 3-й степени также была наибольшей в группе ФХЦ как при множественном ($p < 0,001$), так и при попарном сравнении с группами АКР и ГНОН ($p = 0,004$ для обоих сравнений); различий между группами АКР и ГНОН не установлено (рис. 3А). У пациентов с неопределенным или злокачественным КТ-фенотипом опухоли надпочечника и АГ 3-й степени оказались высокие шансы выявить ФХЦ, а не АКР или ГНОН (ОШ 5,978, 95% ДИ 2,620–13,640; $p < 0,001$). Во всех группах преобладали пациенты с кризовым течением АГ (рис. 3Б), доля которых не имела

Таблица 1. Половозрастная характеристика

Параметр	Группа пациентов			Значение p	
	ФХЦ (n = 63) (1)	АКР (n = 30) (2)	ГНОН (n = 30) (3)	множественные сравнения	попарные сравнения
Возраст на момент установления диагноза, годы:					
Me [25Q; 75Q]	51 [43,5; 59]	50 [44; 61,5]	59,5 [50,5; 70,8]	0,015*	1–2: 0,801 1–3: 0,014 2–3: 0,055
min-max	22–81	28–68	27–79		
Пол м/ж, n (%)	40/23 (63,5/36,5)	23/7 (76,7/23,3)	26/4 (86,7/13,3)	0,054**	1–2: 0,603 1–3: 0,119 2–3: 0,603

АКР – аденокортикальный рак, ГНОН – гормонально-неактивные опухоли надпочечников, ФХЦ – феохромоцитома

* Критерий Крускала – Уоллиса

** Критерий хи-квадрат

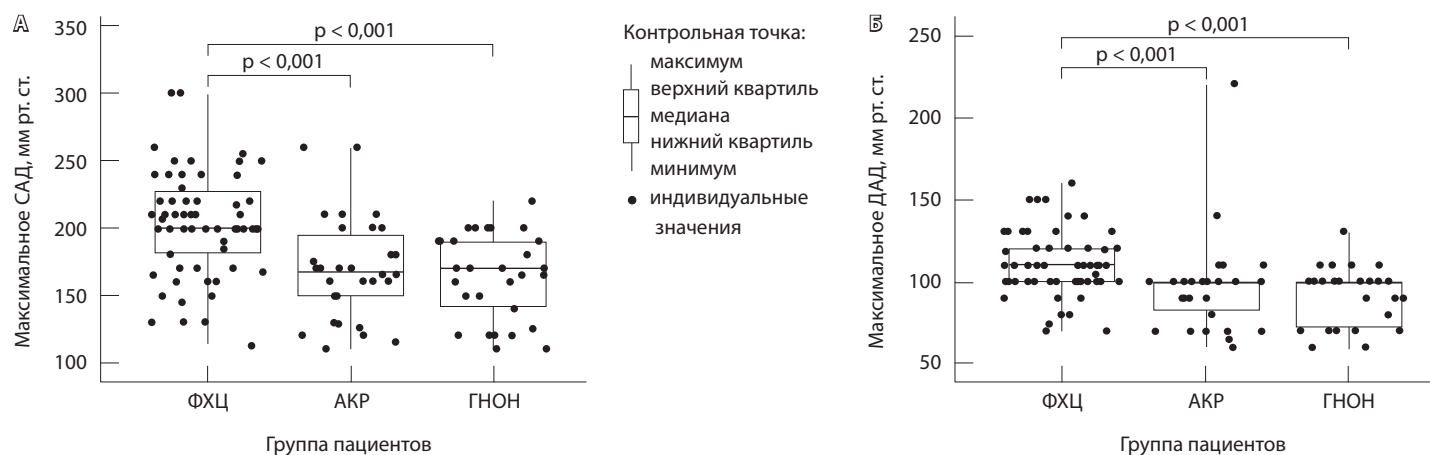


Рис. 2. Показатели максимального систолического (САД, **А**) и диастолического артериального давления (ДАД, **Б**) у обследованных пациентов в зависимости от вида опухоли надпочечника. АКР – адренокортикальный рак, ГНОН – гормонально-неактивные опухоли надпочечников, ФХЦ – феохромоцитома

Таблица 2. Клинические проявления у обследованных пациентов в зависимости типа опухоли надпочечника

Частота признака, n (%)	Группа пациентов			Значение p (точный критерий Фишера)	
	ФХЦ (n = 63) (1)	АКР (n = 30) (2)	ГНОН (n = 30) (3)	множественные сравнения	попарные сравнения
Головная боль	36 (57,1)	9 (30)	3 (10)	< 0,001	1–2: 0,016 1–3: < 0,001 2–3: 0,062
Боль в поясничной области	12 (19)	18 (60)	22 (73,3)	< 0,001	1–2: < 0,001 1–3: < 0,001 2–3: 0,411
Общая слабость	10 (15,9)	19 (63,3)	17 (56,7)	< 0,001	1–2: < 0,001 1–3: < 0,001 2–3: 0,792
Чувство учащенного сердцебиения	21 (33,3)	4 (13,3)	3 (10)	0,016	1–2: 0,048 1–3: 0,022 2–3: 1
Боль в области сердца	3 (4,8)	1 (3,3)	2 (6,7)	0,867	–
Потливость	12 (19)	6 (20)	3 (10)	0,493	–
Бледность / покраснение лица	6 (9,5)	1 (3,3)	0	0,205	–
Головокружение	6 (9,5)	1 (3,3)	0	0,205	–
Тошнота / рвота	5 (7,9)	3 (10)	0	0,217	–
Боли в животе	5 (7,9)	2 (6,7)	3 (10)	0,913	–
Запоры	1 (1,6)	1 (3,3)	0 (0%)	0,749	–
Онемение рук	2 (3,2)	2 (6,7)	0	0,563	–
Дрожь в теле	3 (4,8)	2 (6,7)	1 (3,3)	0,862	–
Чувство тревоги	3 (4,8)	2 (6,7)	0	0,424	–
Мышечная слабость	5 (7,9)	5 (16,7)	3 (10)	0,427	–
Чувство жара	6 (9,5)	0	2 (6,7)	0,274	–
Озноб	3 (4,8)	0	0	0,424	–
Повышение температуры тела	0 (0)	1 (3,3)	0 (0)	0,483	–

АКР – адренокортикальный рак, ГНОН – гормонально-неактивные опухоли надпочечников, ФХЦ – феохромоцитома

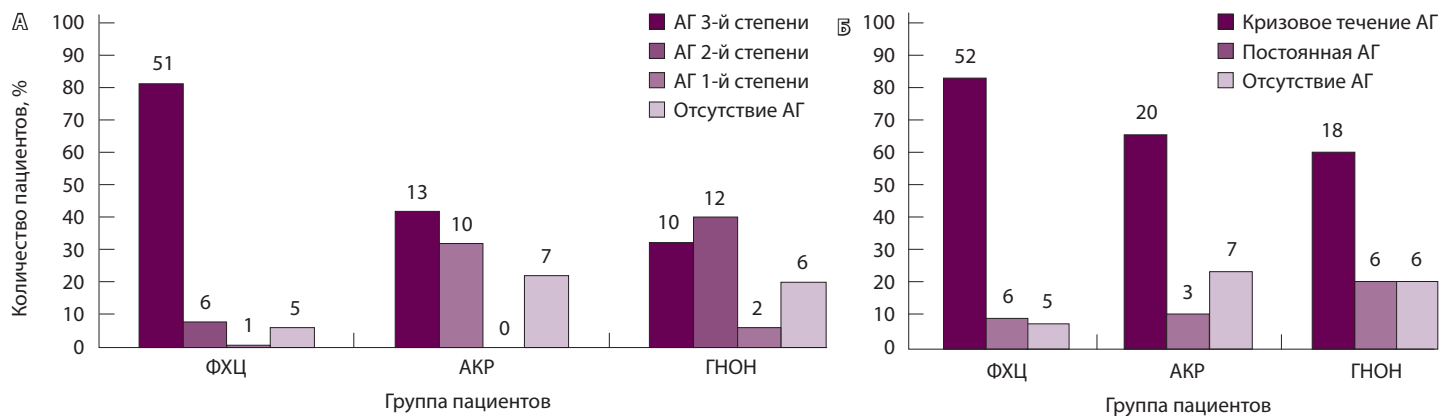


Рис. 3. Степень (А) и характер течения артериальной гипертензии (АГ, Б) в группах обследованных пациентов в зависимости от вида опухоли надпочечника. Над столбцами указано абсолютное количество пациентов. АКР – адренокортикальный рак, ГНОН – гормонально-неактивные опухоли надпочечников, ФХЦ – феохромоцитома

статистически значимых отличий при множественном сравнении ($p = 0,222$).

ЧСС не различалась между группами ($p = 0,058$) (рис. 4). Вместе с тем доля пациентов с ЧСС > 90 уд/мин, зафиксированной при осмотре и/или по данным электрокардиографии, отличалась при множественном сравнении ($p = 0,016$) и была выше в группе ФХЦ (15/63, 23,8%) по сравнению с группой ГНОН (1/30, 3%) ($p = 0,016$), но статистически значимо не отличалась по сравнению с группой АКР ($p = 0,122$). Ощущение учащенного сердцебиения (как субъективная жалоба, см. табл. 1) и тахикардия с ЧСС более 90 уд/мин одновременно фиксировались у 10 пациентов с ФХЦ, у 2 – с АКР и 2 – с ГНОН. Если суммировать эти проявления, их превалирование в группе ФХЦ становится более очевидным (рис. 5).

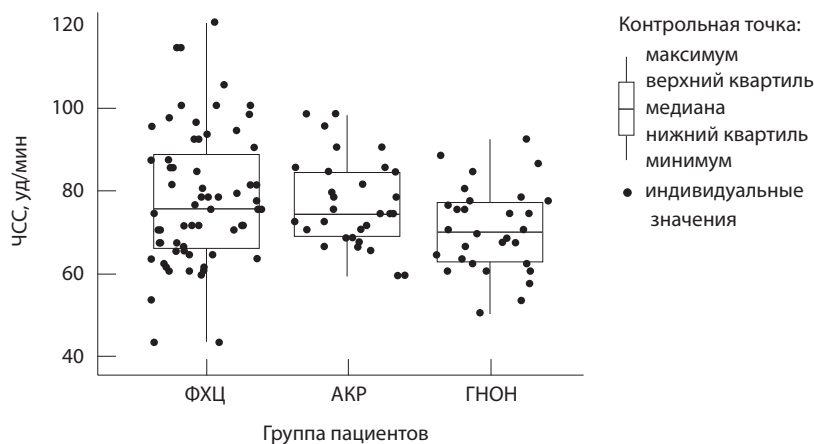


Рис. 4. Частота сердечных сокращений (ЧСС) у обследованных пациентов в зависимости от вида опухоли надпочечника. АКР – адренокортикальный рак, ГНОН – гормонально-неактивные опухоли надпочечников, ФХЦ – феохромоцитома

Сопутствующие заболевания

Частота таких эндокринопатий, как нарушения углеводного обмена, медулярный рак щитовидной железы, первичный гиперпаратиреоз, опухоли гипофиза и нейроэндокринные опухоли, значимо не отличалась между группами (табл. 3). Из других сопутствующих заболеваний статистически значимо различалась частота язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, которая была выше при ФХЦ по сравнению с АКР и ГНОН.

Гиперсекреция катехоламинов

В группе ФХЦ у 60/63 (95,2%) пациентов отмечено повышение уровня катехоламинов в суточной моче. Смешанный тип секреции (гиперсекреция как метанефринов, так и норметанефринов) зарегистрирован в 34/60 (56,7%) случаях, повышенный уровень только норметанефринов – у 18/60 (30%) пациентов и только метанефринов – у 8/60 (13,3%). В группе АКР повышение уровня катехоламинов (смешанный тип гиперсекреции) выявлено лишь у 1 пациента; в группе ГНОН – у 4/30 пациентов (в 2 наблюдениях было изолированное повышение уровня норметанефринов, а в 2 – смешанный тип секреции) (рис. 6).

Размер, объем и нативная плотность опухоли надпочечника по данным компьютерной томографии. Показатели размера и объема опухоли надпочечника, а также нативной плотности имели статистически значимые отличия при множественном сравнении ($p < 0,001$ для всех КТ-признаков). При попарном сравнении размер и объем опухоли надпочечника были статистически значимо больше в группе АКР по сравнению с группами ФХЦ и ГНОН ($p < 0,001$ при критическом уровне значимости $< 0,0167$ для обоих сравнений), однако не отличались в группах ФХЦ и ГНОН (рис. 7).



Рис. 5. Процент превышения верхней границы референсных значений (ВРЗ) уровней метанефринов (А) и норметанефринов (Б) в суточной моче в группах обследованных пациентов в зависимости от вида опухоли надпочечника. АКР – адренокортикальный рак, ГНОН – гормонально-неактивные опухоли надпочечников, ФХЦ – феохромоцитомы

Показатели нативной плотности образований надпочечников были статистически значимо выше при ФХЦ и АКР по сравнению с ГНОН ($p < 0,001$ при критическом уровне значимости $< 0,0167$ для обоих сравнений). При сравнении нативной плотности ФХЦ и АКР статистически значимых различий не обнаружено (рис. 8).

Распределение типов опухоли надпочечника в зависимости от КТ-фенотипа

Злокачественный КТ-фенотип опухоли отмечен у большинства пациентов с АКР (90%) и ФХЦ (62%) и в трети случаев при ГНОН (36,7%) ($p < 0,001$ для множественного сравнения) (см. рис. 8). При АКР этот КТ-фенотип встречался статистически

Таблица 3. Сопутствующие заболевания у обследованных пациентов в зависимости от типа опухоли надпочечника

Частота признака, n (%)	Группа пациентов			Значение p (точный критерий Фишера)	
	ФХЦ (n = 63) (1)	АКР (n = 30) (2)	ГНОН (n = 30) (3)	множественные сравнения	попарные сравнения
Нарушения углеводного обмена	12 (19)	9 (30)	7 (23,3)	0,499	–
Узловой зоб	13 (20,6)	5 (16,7)	7 (23,3)	0,423	–
Первичный гиперпаратиреоз	3 (4,8)	0	0	0,232	–
Нейроэндокринные опухоли	2 (3,2)	0	0	0,498	–
Медулярный рак щитовидной железы	1 (1,6)	0	0	1	–
Опухоли гипофиза	0	1 (3,3)	0	0,493	–
Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки	16 (25,4)	2 (6,7)	2 (6,7)	0,020	1–2: 0,048 1–3: 0,048 2–3: 1
Желчнокаменная болезнь	3 (4,8)	4 (13,3)	1 (3,3)	0,381	–
Мочекаменная болезнь / хронический пиелонефрит	5 (7,9)	4 (13,3)	3 (10)	0,667	–
Хроническая сердечная недостаточность	2 (3,2)	1 (3,3)	0	1	–
Цереброваскулярные заболевания	3 (4,8)	0	2 (6,7)	0,441	–
Заболевания органов дыхания	2 (3,2)	2 (6,7)	1 (3,3)	0,833	–
Онкологические заболевания	9 (14,3)	2 (6,7)	2 (6,7)	0,535	–
Аутоиммунные заболевания	1 (1,6)	2 (6,7)	1 (3,3)	0,357	–
Хронические инфекционные заболевания	1 (1,6)	1 (3,3)	0	0,746	–

АКР – адренокортикальный рак, ГНОН – гормонально-неактивные опухоли надпочечников, ФХЦ – феохромоцитомы

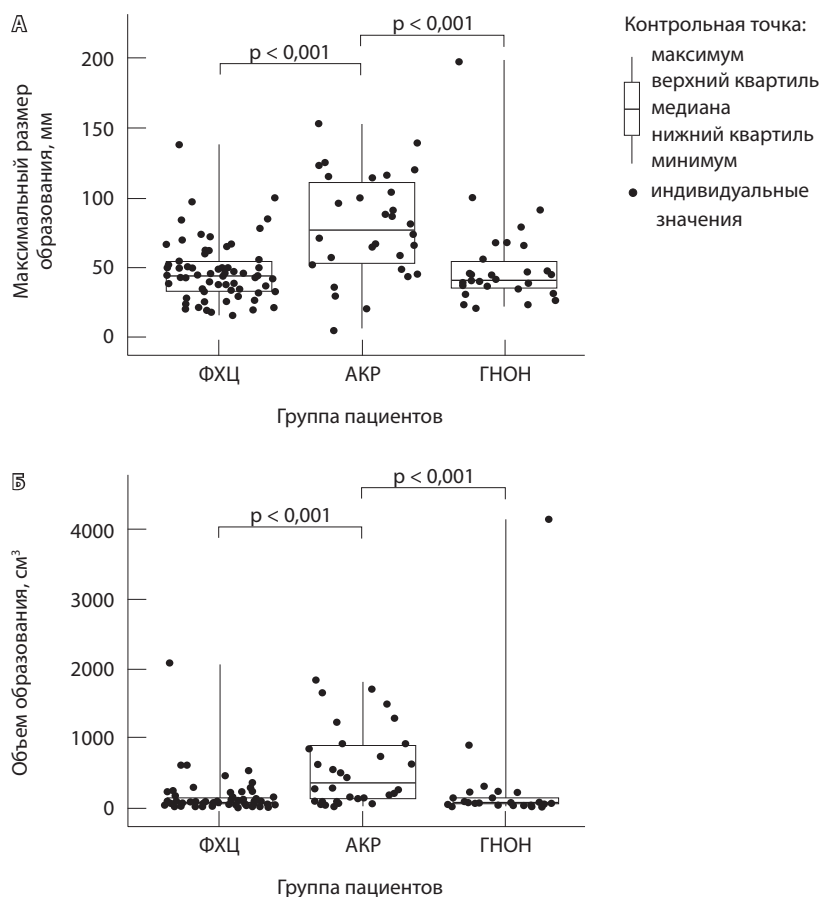


Рис. 6. Максимальные размеры (А) и объемы образований надпочечника (Б) в группах обследованных пациентов в зависимости от вида опухоли надпочечника. АКР – адренокортикальный рак, ГНОН – гормонально-неактивные опухоли надпочечников, ФХЦ – феохромоцитома

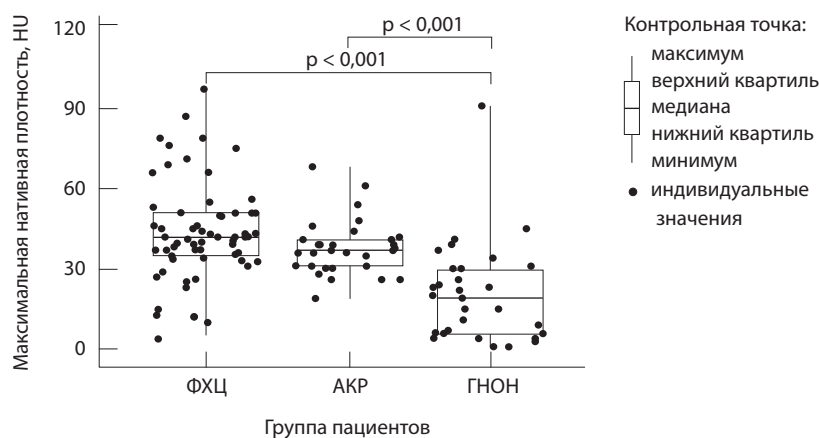


Рис. 7. Максимальная нативная плотность образования надпочечника по данным компьютерной томографии у обследованных пациентов в зависимости от вида опухоли. АКР – адренокортикальный рак, ГНОН – гормонально-неактивные опухоли надпочечников, ФХЦ – феохромоцитома

значимо чаще, чем при ГНОН ($p < 0,001$) и ФХЦ ($p = 0,005$); при ФХЦ – статистически значимо чаще по сравнению с ГНОН ($p = 0,022$). Среди всех опухолей надпочечников со злокачественным КТ-фенотипом (39 ФХЦ, 27 АКР, 11 ГНОН) доля ГНОН составила 14,3% (8/77). При злокачественном КТ-фенотипе образования надпочечника шансы выявить ГНОН были статистически значимо низкими (ОШ 0,237, 95% ДИ 0,097–0,555; $p = 0,001$), тогда как шансы обнаружить ФХЦ или АКР – высокими (ОШ 4,22, 95% ДИ 1,803–10,333; $p = 0,001$). Злокачественный КТ-фенотип позволял обнаруживать ФХЦ или АКР с чувствительностью 71% и специфичностью 63,3%.

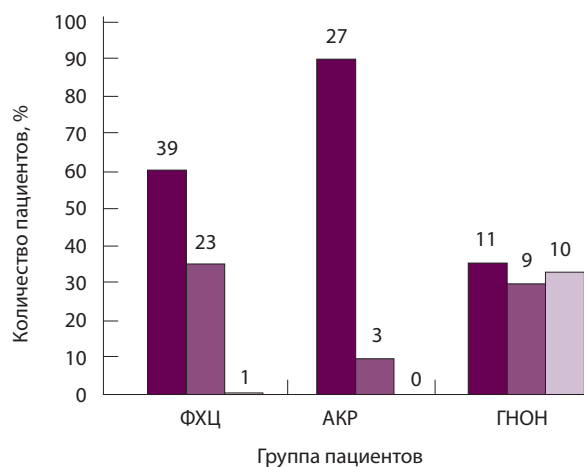
Неопределенный КТ-фенотип опухоли надпочечника с высокой нативной КТ-плотностью и размерами < 4 см отмечался со сходной частотой при ФХЦ и ГНОН (36,5% и 30%) и лишь у небольшой доли пациентов с АКР (10%) (см. рис. 8). Частота данного КТ-фенотипа была статистически значимо ниже при АКР по сравнению с ФХЦ ($p = 0,007$), в сравнении с ГНОН уровень значимости не достигался ($p = 0,053$), что скорее всего связано с недостатком мощности теста на данной величине различий. Шансы дифференцировать злокачественную опухоль надпочечника (ФХЦ или АКР) с ГНОН не имели статистической значимости (ОШ 0,905, 95% ДИ 0,374–2,315; $p = 0,829$), при этом шансы выявить АКР были статистически значимо низкими (ОШ 0,212, 95% ДИ 0,048–0,659; $p = 0,016$).

Другой неопределенный КТ-фенотип опухоли надпочечника – с низкой нативной КТ-плотностью и размерами ≥ 4 см – отмечен только у 1 (1,6%) пациента с ФХЦ и у 10 (33,3%) пациентов с ГНОН ($p < 0,001$) (см. рис. 8). В этой ситуации шансы выявить злокачественную опухоль надпочечника были статистически значимо низкими (ОШ 0,022, 95% ДИ 0,001–0,123; $p < 0,001$), а обнаружить ГНОН – высокими (ОШ 46, 95% ДИ 8,143–868,736; $p < 0,001$). Этот фенотип с низкой чувствительностью (33,3%), но высокой специфичностью (98,9%) говорит о наличии у пациента ГНОН.

Обсуждение

В ходе проведенного исследования мы выделили клинические, анамнестические и лабораторно-инструментальные признаки, по которым можно провести дифференциальную диагностику между ФХЦ, АКР и ГНОН до хирургического лечения у пациентов со злокачественным или неопределенным КТ-фенотипом опухоли надпочечника.

К отличительным характеристикам ФХЦ, которые отмечались статистически значимо чаще по сравнению с пациентами с АКР и ГНОН,



КТ-фенотип:

- злокачественный: плотность ≥ 10 HU, размер опухоли ≥ 4 см
- неопределенный: плотность ≥ 10 HU, размер опухоли < 4 см
- неопределенный: плотность < 10 HU, размер опухоли ≥ 4 см

Рис. 8. Частота встречаемости КТ-признаков опухоли надпочечника у обследованных пациентов в зависимости от ее вида. Над столбцами указано абсолютное количество пациентов. АКР – адренокортикальный рак, ГНОН – гормонально-неактивные опухоли надпочечников, КТ – компьютерная томография, ФХЦ – феохромоцитома

можно отнести головную боль, ощущение учащенного сердцебиения (как субъективная жалоба) и/или тахикардию с ЧСС более 90 уд/мин, АГ 3-й степени, сопутствующую язвенную болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки, высокую нативную плотность опухоли надпочечника, размеры которой могут быть и менее 4 см. Наличие АГ у большинства больных с ФХЦ зафиксировано в различных исследованиях [13–17]. В нашей работе показано, что при ФХЦ, в отличие от АКР и ГНОН, наблюдалась преимущественно АГ 3-й степени с наибольшими показателями САД и ДАД. Головная боль и учащенное сердцебиение оказались характерными признаками ФХЦ как в нашем, так и в предыдущих исследованиях [13–17], но мы не зарегистрировали высокую частоту потливости, бледности кожных покровов, головокружения. Классической триадой признаков ФХЦ считается сочетание головной боли, потливости и чувства учащенного сердцебиения у пациента с АГ [15–17], однако в нашем исследовании эта комбинация признаков отмечена только у 4 (6,3%) пациентов. Еще у 4 (6,3%) пациентов с ФХЦ полностью отсутствовали кардиоваскулярные проявления, при этом опухоли надпочечников характеризовались нативной плотностью от +26 до +38 HU и размерами менее 4 см. В клинической практике описаны случаи «молчащих» ФХЦ, которые могут быть в том

числе и значительных размеров [18–20]. Нормальные уровни АД и ЧСС не исключают наличия ФХЦ у пациентов с опухолью надпочечника с высокой нативной плотностью вне зависимости от размеров образования.

Нам показалась интересной взаимосвязь ФХЦ и язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Несмотря на относительно невысокую частоту язвенной болезни при ФХЦ (25,4%), сравнение с группами пациентов с другими видами опухолей надпочечников позволило выявить эту ассоциацию. Ранее были описаны случаи повышения уровня гастрина у пациентов с ФХЦ [21], есть экспериментальные работы с животными моделями, где показано стимулирующее влияние избытка катехоламинов на секрецию гастрина [22]. L. Bardram и соавт. представили 4 клинических наблюдения секреции гастрина самой ФХЦ [23]. Однако все эти публикации значительной давности – 1970–80-х годов. Полагаем, нужны исследования для уточнения ассоциации гиперкатехоламинемии и гипергастринемии, в том числе в рамках синдромов множественных эндокринных неоплазий.

Общая слабость и боли в поясничной области оказались симптомами, характерными для большей части пациентов с АКР и ГНОН, что отличало их от пациентов с ФХЦ. Показатели САД и ДАД, степень АГ, характер течения АГ были сходны в группах АКР и ГНОН, но при этом различались характеристики опухоли надпочечника: при АКР во всех случаях отмечена высокая нативная плотность опухоли надпочечника и в подавляющем большинстве наблюдений – размеры более 4 см, тогда как при ГНОН большинство опухолей имело либо низкую нативную плотность, либо размеры менее 4 см. У 5 пациентов (у 1 с АКР и у 4 с ГНОН) выявлено повышение уровня катехоламинов в суточной моче, вместе с тем степень превышения верхней границы референсных значений была значительно меньше по сравнению с ФХЦ.

Злокачественный КТ-фенотип опухоли надпочечника не всегда указывает на злокачественный морфологический характер новообразования, по данным нашего исследования чувствительность и специфичность метода составили 71 и 63,3% соответственно. Неопределенный КТ-фенотип опухоли надпочечника с нативной КТ-плотностью < 10 HU и размерами ≥ 4 см с высокой вероятностью указывает на ГНОН (специфичность 98,9%), однако ГНОН могут выявляться и при других КТ-фенотипах.

Ограничением нашего исследования следует считать его ретроспективный характер. В исследование не были включены пациенты с образованиями надпочечников другого происхождения



(например, метастазами в надпочечник опухолей другой локализации). При оценке АД не учитывалась проводимая антигипертензивная терапия, хотя доли пациентов, получавших и не получавших антигипертензивные препараты, были сопоставимы. Кроме того, в настоящем исследовании представлена смещенная выборка пациентов с ГНОН, так как не все ГНОН подлежат хирургическому лечению, а в исследование включены только прооперированные пациенты. Тем не менее в наш анализ вошли пациенты с неопределенным или злокачественным КТ-фенотипом опухоли надпочечника, что может быть поводом для активной тактики лечения. Несмотря на то что определение нативной плотности и размеров опухоли надпочечника по данным КТ считается достаточным для дифференциальной диагностики доброкачественного и злокачественного характера новообразования данной локализации [1–2], дополнительную информацию могла бы дать оценка фаз контрастирования с дальнейшим расчетом коэффициента вымывания контрастного препарата; однако контрастирование проводилось у небольшой части пациентов и даже в случае проведения не всегда было подробно отражено в заключении.

Дополнительная информация

Финансирование

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта программы «УМНИК-22» (в), ФГБУ «Фонд содействия развития малых форм предприятий в научно-технической сфере» (Фонд содействия инновациям), в рамках реализации научного проекта «Разработка диагностической панели предикторов прогрессирования и метастазирования феохромоцитомы», договор № 18730ГУ/2023 от 14.09.2023 (код 0087033).

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов

И.А. Иловайская – концепция и дизайн исследования, анализ полученных данных, написание и редактирование текста, утверждение

Заключение

В нашем исследовании клиническими признаками ФХЦ были АГ 3-й степени, тахикардия и/или ощущение учащенного сердцебиения, а также сопутствующая язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, тогда как для АКР и ГНОН были более характерны общая слабость и боли в поясничной области.

Среди всех опухолей надпочечников со злокачественным КТ-фенотипом доля доброкачественных ГНОН составила 10,8%. При злокачественном КТ-фенотипе опухоли надпочечника дифференциальную диагностику следует проводить между АКР и ФХЦ, тогда как шансы выявить ГНОН крайне низкие.

При неопределенном КТ-фенотипе опухоли надпочечника с нативной плотностью образования > 10 HU и размерами < 4 см дифференциальная диагностика должна проводиться в первую очередь между ФХЦ и ГНОН, в этом случае низкие шансы выявить АКР. Неопределенный КТ-фенотип опухоли надпочечника с нативной плотностью < 10 HU и размерами образования ≥ 4 см свойственен доброкачественным ГНОН, при данном КТ-фенотипе крайне низкие шансы выявить злокачественную опухоль. ☞

итогового варианта текста рукописи; А.Ю. Луговская – набор клинического материала, формирование групп пациентов, анализ и интерпретация результатов исследования, написание текста, редактирование рукописи; А.А. Глазков – анализ полученных результатов, статистическая обработка данных, написание и редактирование рукописи; Т.А. Бритвин, Л.Е. Гуревич – набор клинического материала, анализ и интерпретация результатов исследования, редактирование рукописи; В.Е. Шикина – анализ и интерпретация полученных результатов, редактирование рукописи. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Список литературы / References

1. Sherlock M, Scarsbrook A, Abbas A, Fraser S, Limumpornpetch P, Dineen R, Stewart PM. Adrenal incidentaloma. *Endocr Rev.* 2020;41(6):775–820. doi: 10.1210/endo/bnaa008.
2. Jing Y, Hu J, Luo R, Mao Y, Luo Z, Zhang M, Yang J, Song Y, Feng Z, Wang Z, Cheng Q, Ma L, Yang Y, Zhong L, Du Z, Wang Y, Luo T, He W, Sun Y, Lv F, Li Q, Yang S. Prevalence and characteristics of adrenal tumors in an unselected screening population: A cross-sectional study. *Ann Intern Med.* 2022;175(10):1383–1391. doi: 10.7326/M22-1619.
3. Hanna FWF, Hancock S, George C, Clark A, Sim J, Issa BG, Powner G, Waldron J, Duff CJ, Lea SC, Golash A, Sathivageeswaran M, Heald AH, Fryer AA. Adrenal incidentaloma: Prevalence and referral patterns from routine practice in a large UK university teaching hospital. *J Endocr Soc.* 2021;6(1):bvab180. doi: 10.1210/jendso/bvab180.
4. Ebbelohj A, Li D, Kaur RJ, Zhang C, Singh S, Li T, Atkinson E, Achenbach S, Khosla S, Arlt W, Young WF, Rocca WA, Bancos I. Epidemiology of adrenal tumours in Olmsted County, Minnesota, USA: A population-based cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(11):894–902. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30314-4.
5. Бельцевич ДГ, Трошина ЕА, Мельниченко ГА, Платонова НМ, Ладыгина ДО, Шевэ А. Проект клинических рекомендаций «Инциденталомы надпочечника». *Эндокринная хирургия.* 2021;15(1):4–26. doi: 10.14341/serg12712.
6. Beltsevich DG, Troshina EA, Melnichenko GA, Platonova NM, Ladygina DO, Chevays A. [Draft of the clinical practice guidelines “Adrenal incidentaloma”]. *Endocrine Surgery.*



- 2021;15(1):4–26. Russian. doi: 10.14341/serg12712.
6. Fassnacht M, Tsagarakis S, Terzolo M, Tabarin A, Sahdev A, Newell-Price J, Pelsma I, Marina L, Lorenz K, Bancos I, Arlt W, Dekkers OM. 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. *Eur J Endocrinol*. 2023;189(1):G1–G42. doi: 10.1093/ajendo/lvad066.
7. Lee JM, Kim MK, Ko SH, Koh JM, Kim BY, Kim SW, Kim SK, Kim HJ, Ryu OH, Park J, Lim JS, Kim SY, Shong YK, Yoo SJ; Korean Endocrine Society, Committee for Clinical Practice Guidelines. Clinical guidelines for the management of adrenal incidentaloma. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2017;32(2):200–218. doi: 10.3803/EnM.2017.32.2.200.
8. Cyranska-Chyrek E, Szczepanek-Parulska E, Olejarsz M, Ruchala M. Malignancy risk and hormonal activity of adrenal incidentalomas in a large cohort of patients from a single tertiary reference center. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(10):1872. doi: 10.3390/ijerph16101872.
9. Aggarwal S, Prete A, Chortis V, Asia M, Sutcliffe RP, Arlt W, Ronchi CL, Karavitaki N, Ayuk J, Elhassan YS. Pheochromocytomas most commonly present as adrenal incidentalomas: A large tertiary center experience. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023;109(1):e389–e396. doi: 10.1210/clinem/dgad401.
10. Mete O, Asa SL, Gill AJ, Kimura N, de Krijger RR, Tischler A. Overview of the 2022 WHO classification of paragangliomas and pheochromocytomas. *Endocr Pathol*. 2022;33(1):90–114. doi: 10.1007/s12022-022-09704-6.
11. Libé R, Huillard O. Adrenocortical carcinoma: Diagnosis, prognostic classification and treatment of localized and advanced disease. *Cancer Treat Res Commun*. 2023;37:100759. doi: 10.1016/j.ctarc.2023.100759.
12. Чазова ИЕ, Чихладзе НМ, Блинова НВ, Аксенова АВ, Алексеева ТА, Амбатьелло ЛГ, Баланова ЮА, Брагина АЕ, Данилов НМ, Драпкина ОМ, Дроздова ЛЮ, Ежов МВ, Елфимова ЕМ, Жернакова ЮВ, Жиров ИВ, Кисляк ОА, Литвин АЮ, Небиеридзе ДВ, Остроумова ОД, Подзолков ВИ, Сергиенко ИВ, Сивакова ОА, Стародубова АВ, Стрюк РИ, Терещенко СН, Трушина ОЮ, Щелкова ГВ. Клинические рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии (РМОАГ) и Евразийской ассоциации кардиологов (ЕАК) по диагностике и лечению артериальной гипертензии (2024). Системные гипертензии. 2024;21(4):5–110. doi: 10.38109/2075-082X-2024-4-5-109.
- Chazova IE, Chikhladze NM, Blinova NV, Akse-nova AV, Alekseeva TA, Ambatiello LG, Balanova YuA, Bragina AE, Danilov NM, Drapkina OM, Drozdova LYU, Ezhov MV, Elfimova EM, Zher-nakova YuV, Zhiron IV, Kislyak OA, Litvin AYU, Nebieridze DV, Ostroumova OD, Podzolkov VI, Sergienko IV, Sivakova OA, Starodubova AV, Stryuk RI, Tereshchenko SN, Trushina OYu, Shchelkova GV. [Clinical guidelines of the Russian Medical Society on arterial Hypertension (RSH) and the Eurasian association of Cardiologists (EaC) for the diagnosis and treatment of arterial hypertension (2024)]. *Systemic Hypertension*. 2024;21(4):5–110. Russian. doi: 10.38109/2075-082X-2024-4-5-109.
13. Реброва ДВ, Ворохобина НВ. Клинико-эпидемиологические характеристики пациентов с феохромоцитомой и забрюшинной параганглиомой. Медицинский совет. 2024;(16):206–215. doi: 10.21518/ms2024-329.
- Rebrova DV, Vorokhobina NV. [Clinical and epidemiological characteristics of patients with pheochromocytoma and retroperi-

The differential diagnosis of adrenal incidentalomas with non-benign appearance on unenhanced computed tomography: a retrospective study

I.A. Ilovayskaya¹ • A.Y. Lugovskaya¹ • A.A. Glazkov¹ • T.A. Britvin¹ • L.E. Gurevich¹ • V.E. Shikina¹

Background: Computed tomography (CT) is considered as the gold standard for imaging the adrenal tumors. Tumor size and native density in unenhanced CT images are widely used to predict tumor malignancy, however, their diagnostic accuracy and the added value of clinical and anamnestic data remain uncertain.

Objective: To identify clinical markers that possibly could differentiate pheochromocytoma (PCC), adrenocortical cancer (ACC), and hormonally non-functioning adrenal adenoma (NAA) in patients with adrenal masses of non-benign appearance on unenhanced CT.

Methods: This was a single-center observational retrospective selective non-controlled study of 123 patients who underwent adrenalectomy between January 2011 and December 2023. All lesions

showed native density ≥ 10 Hounsfield units [HU] or maximum diameter ≥ 4 cm, or both features on pre-operative CT. Histology examination confirmed 63 PCC, 30 ACC and 30 NAA. Clinical presentation, comorbidities, laboratory tests and imaging findings were reviewed.

Results: Paroxysmal type of arterial hypertension (AH) was common across all groups; its presence did not aid discrimination. AH grade 3, however, prevailed in the patients with PCC only. Patients with an adrenal mass and AH grade 3 had the high probability of PCC presence (odds ratio, OR: 5.978, 95% confidence interval, CI [2.620–13.640]; $p < 0.001$). AH grade distribution was similar in the ACC and NAA groups. Headache (57.1%), palpitations (48.3%) and a history of peptic ulcer disease (25.4%) were also characteristic of PCC. In contrast, generalized

weakness and lumbar pain predominated in ACC (63.3% and 60%, respectively) and NAA (56.7% and 73.3%). Tumors with native density of ≥ 10 HU and size > 4 cm (the malignant CT phenotype) were found in 90% (27/30) of ACC, 62% (39/63) of PCC, and 36.7% (11/30) of NAA cases. This CT appearance detected a malignant lesion (PCC or ACC) with 71% sensitivity and 63% specificity, while the chance to find NAA was low (OR: 0.237, 95% CI [0.097–0.555]; $p < 0.001$). Tumors with native density ≥ 10 HU and tumor size of < 4 cm were found in similar proportions in PCC (36.5%, 23/63) and NAA (30%, 9/30) groups, indicating a low probability of ACC (OR: 0.212, 95% CI [0.048–0.659]; $p = 0.016$) and focusing the differential diagnosis on PCC versus NAA. Tumors with native density < 10 HU and size ≥ 4 cm were rare in PCC (1/63, 1.6%) and absent in ACC,



- toneal paraganglioma]. Medical Council. 2024;(16):206–215. Russian. doi: 10.21518/ms2024-329.
14. Geroula A, Deutschbein T, Langton K, Masjkur J, Pamporaki C, Peitzsch M, Flidner S, Timmers HJLM, Bornstein SR, Beuschlein F, Stell A, Januszewicz A, Prejbisz A, Fassnacht M, Lenders JWM, Eisenhofer G. Pheochromocytoma and paraganglioma: Clinical feature-based disease probability in relation to catecholamine biochemistry and reason for disease suspicion. *Eur J Endocrinol.* 2019;181(4):409–420. doi: 10.1530/EJE-19-0159.
 15. Pourian M, Mostafazadeh DB, Soltani A. Does this patient have pheochromocytoma? A systematic review of clinical signs and symptoms. *J Diabetes Metab Disord.* 2016;15:11. doi: 10.1186/s40200-016-0230-1.
 16. Мельниченко ГА, Трошина ЕА, Бельцевич ДГ, Кузнецов НС, Юкина МЮ. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению феохромоцитомы/параганглиомы. *Эндокринная хирургия.* 2015;9(3):15–33. doi: 10.14341/serg2015315-33. Mel'nichenko GA, Troshina EA, Bel'tsevich DG, Kuznetsov NS, Yukina MYu. [Russian Association of Endocrinologists clinical practice guidelines for diagnosis and treatment of pheochromocytoma and paraganglioma]. *Endocrine Surgery.* 2015;9(3):15–33. Russian. doi: 10.14341/serg2015315-33.
 17. Блинова НВ, Иловайская ИА, Чихладзе НМ, Луговская АЮ, Бритвин ТА, Гуревич ЛЕ, Нефедова ЛН, Шикина ВЕ, Чазова ИЕ. Диагностика и ведение пациентов с феохромоцитомой/параганглиомой. Консенсус экспертов Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и междисциплинарной группы по диагностике и лечению нейроэндокринных опухолей. *Терапевтический архив.* 2024;96(7):645–658. doi: 10.26442/00403660.2024.07.202779. Blinova NV, Ilovayskaya IA, Chikhladze NM, Lugovskaya AY, Britvin TA, Gurevich LE, Nefedova LN, Shikina VE, Chazova IE. [Diagnosis and management of patients with pheochromocytoma/paraganglioma: Consensus of experts of the Russian Medical Society for Arterial Hypertension and the Multidisciplinary Group for the Diagnosis and Treatment of Neuroendocrine Tumors]. *Ter Arkh.* 2024;96(7):645–658. Russian. doi: 10.26442/00403660.2024.07.202779.
 18. Machairas N, Papaconstantinou D, Papala A, Ioannidis A, Patapis P, Misiakos EP. A huge asymptomatic pheochromocytoma. *Clin Case Rep.* 2018;6(7):1366–1367. doi: 10.1002/ccr3.1566.
 19. Shah SK, Tiwari M, Acharya S, Shah A. Asymptomatic pheochromocytoma associated with MEN syndrome and subclinical Cushing's syndrome. *Int J Surg Case Rep.* 2023;108:108408. doi: 10.1016/j.ijscr.2023.108408.
 20. Spiro A, Usman A, Ajmal A, Hoang TD, Shakhir MKM. Asymptomatic and biochemically silent pheochromocytoma with characteristic findings on imaging. *Case Rep Endocrinol.* 2020;2020:8847261. doi: 10.1155/2020/8847261.
 21. Tatsuta M, Baba M, Itoh T. Increased gastrin secretion in patients with pheochromocytoma. *Gastroenterology.* 1983;84(5 Pt 1):920–923.
 22. Hayes JR, Kennedy TL, Ardill J, Shanks RG, Buchanan KD. Stimulation of gastrin release by catecholamines. *Lancet.* 1972;1(7755):819–821. doi: 10.1016/s0140-6736(72)90802-1.
 23. Bardram L, Hilsted L, Rehfeld JF. Cholecystokinin, gastrin and their precursors in pheochromocytomas. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1989;120(4):479–484. doi: 10.1530/acta.0.1200479.

yet presented in 10/30 (33.3%) NAA cases. This CT phenotype is associated with low risk of malignancy (OR: 0.022, 95% CI [0.001–0.123]; $p < 0.001$), although insensitive (33%), it had a specificity of 98.9% for benign NAA.

Conclusion: In adrenal tumors of the malignant CT phenotype, the differential diagnosis should be made between ACC and PCC, while the presence of NAA is highly unlikely. In tumors with native density of > 10 HU and tumor size of < 4 cm, the differential diagnosis should first consider PCC and NAA, while the chance to identify ACC is low. The adrenal masses with the native density of < 10 HU and tumor size of ≥ 4 cm were strongly suggestive of benign NAA, with an exceedingly low risk of cancer.

Funding

The study was performed with the financial support from the UMN-22 Grant Program (v), the Foundation for Assistance to Small Innovative Enterprises in Science and Technology (the Foundation for Assistance to Innovation), within the implementation of the research project Development of the diagnostic panel for prediction of pheochromocytoma progression and metastasis, Agreement - 18730GU/2023 from 14.09.2023 (code 0087033).

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests regarding the publication of this article.

Authors' contribution

I.A. Ilovayskaya, the study concept and design, data analysis, text writing and editing, approval of the final version of the manuscript; A.Y. Lugovskaya, clinical data collection, recruitment of the patient groups, analysis and interpretation of the study results, text writing and editing; A.A. Glazkov, analysis of the study results, statistical analysis, text writing and editing; T.A. Britvin, L.E. Gurevich, clinical data collection, analysis and interpretation of the study results, text editing; V.E. Shikina, analysis and interpretation of the study results, text editing. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Key words: adrenal incidentaloma, pheochromocytoma, adrenocortical carcinoma, hormonally non-functioning adrenal adenomas, arterial hypertension, computed tomography, phenotype, differential diagnostics

For citation: Ilovayskaya IA, Lugovskaya AY, Glazkov AA, Britvin TA, Gurevich LE, Shikina VE. The differential diagnosis of adrenal incidentalomas with non-benign appearance on unenhanced computed tomography: a retrospective study. *Almanac of Clinical Medicine.* 2025;53(2):71–82. doi: 10.18786/2072-0505-2025-53-010.

Received 10 February 2025; revised 8 July 2025; accepted 14 July 2025; published online 25 July 2025

Irena A. Ilovayskaya – MD, PhD, Associate Professor, Head of Department of Neuroendocrine Diseases, General Endocrinology Unit¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3261-7366>
✉ Ul. Shchepkina 61/2, Moscow, 129110, Russian Federation. E-mail: irena.ilov@yandex.ru

Anna Y. Lugovskaya – MD, Research Fellow, Department of Neuroendocrine Diseases, General Endocrinology Unit¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5187-1602>. E-mail: a.lugovskaya@monikiweb.ru

Alexey A. Glazkov – MD, PhD, Senior Research Fellow, Laboratory of Medical and Physical Research¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6122-0638>. E-mail: aaglazkov@bk.ru

Timur A. Britvin – MD, PhD, Head of Department of Endocrine Surgery¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6160-1342>. E-mail: t.britvin@gmail.com

Larisa E. Gurevich – Doctor of Biol. Sci., Professor, Leading Research Fellow, Department of Morphological Diagnostics, Oncology Unit¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9731-3649>. E-mail: larisgur@mail.ru

Valentina E. Shikina – MD, PhD, Professor, Department of Oncology, Postgraduate Training Faculty¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6672-4269>. E-mail: shik-val@mail.ru

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); ul. Shchepkina 61/2, Moscow, 129110, Russian Federation