

Информация для цитирования:

Константинова Н.Н., Романова В.В., Лейсле А.К., Елгина С.И., Мозес В.Г., Рудаева Е.В., Мозес К.Б. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ МАЛОАГРЕССИВНОГО ТЕЧЕНИЯ АДРЕНОКОРТИКАЛЬНОГО РАКА // Медицина в Кузбассе. 2022. №4. С. 102-107.

Константинова Н.Н., Романова В.В., Лейсле А.К., Елгина С.И., Мозес В.Г., Рудаева Е.В., Мозес К.Б.

Кузбасская клиническая больница им. С.В. Беляева,
Кузбасское клиническое патолого-анатомическое бюро,
Кемеровский государственный медицинский университет,
Кемеровский государственный университет,
г. Кемерово, Россия



КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ МАЛОАГРЕССИВНОГО ТЕЧЕНИЯ АДРЕНОКОРТИКАЛЬНОГО РАКА

Адренокортикальный рак (АКР) – редкая злокачественная опухоль, характеризующаяся агрессивным клиническим течением с высоким процентом летальности и неблагоприятным лечебным прогнозом. Однако в ряде случаев АКР протекает индолентно, когда пациенты с доказанными отдаленными метастазами или рецидивом АКР живут без прогрессирования достаточно продолжительное время.

Представлено клиническое наблюдение пациентки, у которой первичная опухоль диагностирована и удалена 13 лет назад (в 2009 году). В последующем ей трижды (в 2011 г., в 2015 г. и в 2018 г.) проводилось удаление рецидивных и метастатических опухолей. В настоящее время, по данным ПЭТ КТ с 18F-ФДГ, у больной в поддиафрагмальном пространстве определяются узловые образования с низкой метаболической активностью.

Ключевые слова: надпочечники; адренокортикальный рак; индолентное течение; клиника; лечение

Konstantinova N.N., Romanova V.V., Leysle A.K., Elgina S.I., Mozes V.G., Rudaeva E.V., Moses K.B.

Kuzbass Clinical Hospital named after S.V. Belyaev,
Kuzbass Clinical Pathology and Anatomical Bureau,
Kemerovo State Medical University,
Kemerovo State University, Kemerovo, Russia

CLINICAL OBSERVATION OF A LOW-AGGRESSIVE COURSE OF ADRENOCORTICAL CANCER

Adrenocortical cancer (ACR) is a rare malignant tumor characterized by an aggressive clinical course with a high mortality rate and an unfavorable therapeutic prognosis. However, in some cases, ACR proceeds indolently, when patients with proven distant metastases or recurrence of ACR live without progression for a sufficiently long time. A clinical case of a patient whose primary tumor was diagnosed and removed 13 years ago (in 2009) is presented. Subsequently, she underwent the removal of recurrent and metastatic tumors three times (in 2011, in 2015 and in 2018). Currently, according to PET CT with 18F-FDG, nodular formations with low metabolic activity are determined in the subdiaphragmatic space of the patient.

Key words: adrenal glands; adrenocortical cancer; indolent course; clinic; treatment

Адренокортикальный рак (АКР) – редко встречающаяся злокачественная опухоль, исходящая из коркового слоя надпочечника. Заболевание характеризуется агрессивным клиническим течением с высоким процентом летальности и неблагоприятным лечебным прогнозом [1-4].

По литературным данным, заболеваемость АКР составляет 0,7-2,0 новых случаев на 1 млн населения. Доля АКР в структуре онкологической смертности не превышает 0,2 %. Пятилетняя выживаемость уменьшается по мере увеличения стадии опухоли [5-8].

На начальных стадиях адренокортикальный рак протекает бессимптомно, поэтому в большинстве случаев диагностируется поздно – при больших размерах опухоли и(или) наличии отдаленных метастазов. Продолжительность жизни пациентов с АКР

также зависит от выраженности гормональной активности опухоли: больные без клинических и лабораторных признаков гиперкортицизма живут дольше пациентов с синдромом Иценко-Кушинга [9-12].

Хирургическое вмешательство остается единственным радикальным методом лечения адренокортикального рака [13-15]. Современные методы лечения (как хирургические, так и химиотерапевтические) позволяют увеличить продолжительность жизни пациентов после лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Пациентка С., 47 лет с индолентным течением адренокортикального рака.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В хирургическом отделении № 2 Кузбасской областной клинической больницы за десятилетний период (с 2011 по 2021 г.) прооперированы 132 пациента с различными опухолями надпочечников, из них 14 больных (10,6 %) по поводу аденокортикального рака (АКР). У четырех пациентов (28,6 %) с АКР имелись клинические и лабораторные признаки гиперкортицизма (синдром Иценко-Кушинга), у 10 больных (71,4 %) признаки гормональной активности не определялись.

Все оперированные пациенты наблюдаются в хирургическом отделении № 2 Кузбасской областной клинической больницы и у онколога в Кузбасском клиническом онкологическом диспансере.

В течение пяти лет после адrenaлэктомии умерли пять больных (35,7 %). В трех случаях (60 %) смерть наступила от прогрессирования опухолевого процесса, двое больных (40 %) умерли от инфаркта миокарда. Пятилетняя выживаемость составила 64,3 %.

В ряде случаев пациенты с доказанными отдаленными метастазами или рецидивом АКР могут жить без прогрессирования достаточно продолжительное время (12 и более месяцев). Такое течение злокачественных опухолей в литературе называется **индолентным**. Индолентное течение АКР встречается достаточно редко. Данный феномен пока мало изучен и не зависит от клинических показателей первичной опухоли. Исследователи связывают его с биологическими особенностями новообразований.

Клинический интерес представляет один из случаев индолентного течения АКР у пациентки, оперированной в нашем отделении.

Пациентка С., 47 лет наблюдается в хирургическом отделении № 2 (отделении эндокринной хирургии) ГАУЗ КОКБ с диагнозом: «Аденокортикальный рак левого надпочечника T₃N₁M₀ (III стадия). 23.06.2009 г. адrenaлэктомии слева. 26.10.2011 г., 03.03.2015 г. и 28.06.2018 г. удаление рецидивных метастатических опухолей забрюшинного пространства слева лапаротомным доступом. 03.03.2015 г. забрюшинная лимфаденокомия, нефрэктомия слева. 28.06.2018 г. спленэктомия. Местный рецидив аденокортикального рака».

В октябре 2008 года у пациентки появилась вторичная аменорея, причину которой установить при обследовании у гинеколога не удалось. По рекомендации гинеколога принимала препараты половых гормонов – без эффекта. В марте 2009 года появился гирсутизм. В мае 2009 года пациентке выполнено УЗИ, при котором выявлено объемное образование в проекции левого надпочечника. 02.06.2011 г. выполнено МСКТ надпочечников, при котором определялась опухоль в левом надпочечнике 8 × 7 см.

23.06.2009 г. пациентке проведено удаление левого надпочечника с опухолью торакофренотомным доступом.

При световой микроскопии опухоль представлена преимущественно мелкими темными клетками, образующими трабекулярные, альвеолярные, сетчатые структуры с участками солидного строения, занимающими более 1/3 опухоли (рис. 1, 2). Ядра опухолевых клеток крупные, овальные или дольчатые, с грубогранулярным хроматином и четким ядрышком. Множественные крупноочаговые сливные некрозы и кровоизлияния. Многочисленные митозы (более 5 митозов в 10 полях зрения при увеличении в 400 раз), в том числе единичные атипичные (рис. 3). Участки светлых клеток с бледной, липидсодержащей цитоплазмой, мелко вакуолизи-

Рисунок 1

Микроскопия аденокортикального рака. Преобладание «темных» клеток, высокая степень атипии ядер по Fuhrman, атипичные митозы, высокая митотическая активность

Figure 1

Microscopy of adrenocortical cancer. Predominance of "dark" cells, high degree of nuclear atypia according to Fuhrman, atypical mitoses, high mitotic activity

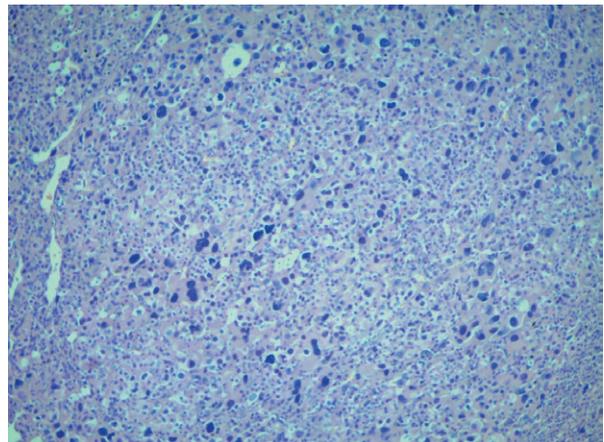
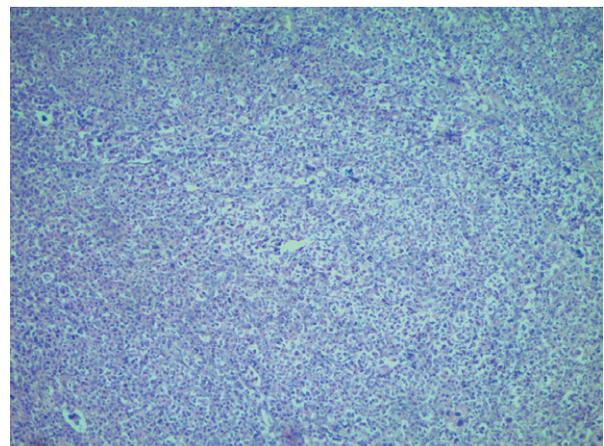


Рисунок 2

Микроскопия аденокортикального рака. Диффузный рост клеток

Figure 2

Microscopy of adrenocortical cancer. Diffuse cell growth



рованной, похожие на клетки пучковой зоны коры надпочечника менее 25 % (рис. 4). Очаговая гемикапсулярная (вращание) инвазия капсулы надпочечника, трансапсулярная (прорастание) капсулы отсутствует. Сосуды венозного типа с гладкомышечными стенками полнокровные с отмишиванием плазмы без инвазии. В некоторых сосудах без гладкомышечной стенки (синусоиды) множественные полиповидные опухолевые выросты, покрытые эндотелием (рис. 5).

В надпочечнике вне опухоли клубочковая, пучковая и сетчатая зоны коры, мозговое вещество дифференцируются хорошо, полнокровные синусы с отмишиванием плазмы. В окружающей жировой клетчатке крупноочаговые кровоизлияния (рис. 6).

Заключение: Аденокортикальный рак левого надпочечника 10 × 10 × 8 см, массой 308 г, индекс Weiss 8. Надпочечник обычного гистологического строения. В жировой клетчатке крупноочаговые кровоизлияния.

Аденокортикальный рак левого надпочечника 10 × 10 × 8 см, массой 308 г, с очагами некрозов; в присланной жировой клетчатке метастазов нет. Индекс Weiss 8.

После операции восстановился нормальный менструальный цикл. При контрольных МСКТ органов брюшной полости патологических изменений в надпочечниках, забрюшинном пространстве, в печени и органах грудной клетки не определялось.

При контрольном УЗИ через год после операции слева от аорты выявлено неоднородное объемное образование диаметром 2 см, расцененное как рецидив опухоли (возможно, метастаз в парааортальный лимфоузел). При МСКТ — за поджелудочной железой над селезеночной веной на уровне первого поясничного позвонка определялась опухоль 3 × 3 см. Признаков метастатического поражения забрюшинных лимфоузлов, печени, органов грудной клетки не выявлено. Клинических и лабораторных признаков гиперкортицизма не определялось.

Проведено удаление рецидивных опухолей лапаротомным доступом. При гистологическом исследовании подтверждены метастазы аденокортикального рака в забрюшинные лимфоузлы и в забрюшинную клетчатку.

В последующем пациентка наблюдалась у хирурга-эндокринолога в КОКБ и онколога в областном онкодиспансере.

При контрольной МСКТ органов брюшной полости в динамике через год после лапаротомии объемных образований в зоне хирургического вмешательства, в брюшной полости, забрюшинном пространстве и в органах грудной клетки не определялось.

Однако в 2013 году при МСКТ в области ворот левой почки выявлено объемное образование 11 мм в диаметре, подозрительное на метастаз аденокортикального рака. По данным МСКТ от 2013, 2014 гг. в воротах левой почки сохранялось образование 15 × 12 мм.

Рисунок 3
Микроскопия аденокортикального рака. Сливные некрозы, синусоидальная инвазия

Figure 3
Microscopy of adrenocortical cancer. Drain necrosis, sinusoidal invasion

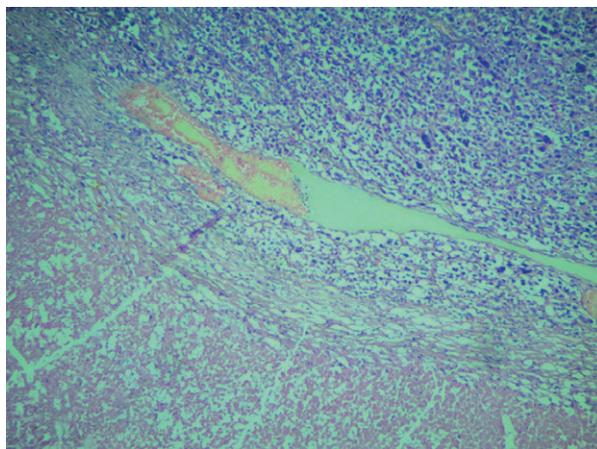
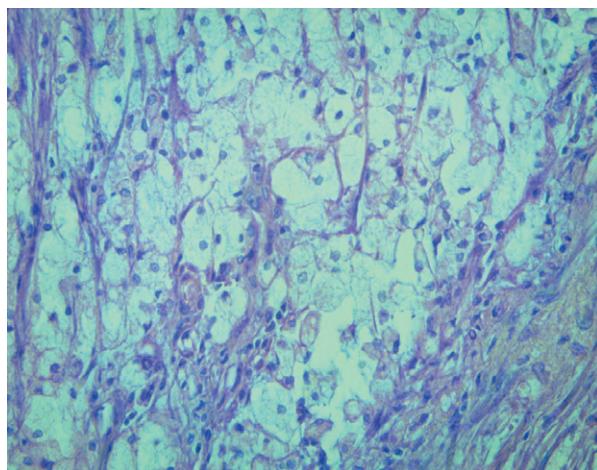


Рисунок 4
Микроскопия аденокортикального рака. Преобладание «светлых» клеток

Figure 4
Microscopy of adrenocortical cancer. The predominance of "light" cells



С октября 2014 года пациентка отметила задержки менструаций до 10 дней. С этого же времени появились клинические проявления синдрома Кушинга: «маргинизм», акнеформная сыпь на лице, избыточный рост волос на лице.

При МСКТ органов брюшной полости в 2015 году отмечено увеличение размеров новообразования в области ворот левой почки до 50 × 34 × 34 мм с признаками инвазии в почечные сосуды, появились новообразования в проекции ложа удаленного надпочечника размерами 47 × 30 × 41 мм и парааортально между ножками диафрагмы диаметром 19 мм.

В этом же году выполнено удаление рецидивных опухолей — забрюшинная лимфаденопатия, нефрэктомия справа.

В 2016 и 2017 гг. при МСКТ органов брюшной полости и органов грудной клетки данных за рецидив опухоли и метастазы не определялось.

В 2018 году при МСКТ поддиафрагмально слева с локальным прилежанием к заднему отделу диафрагмы появилось округлое мягкотканное образование диаметром 10 мм, неоднородной структуры, слабо интенсивно накапливающее контрастное вещество, в динамике отмечено увеличение новообразования до 15 × 12 мм, структура его прежняя. Клинических признаков гиперкортицизма не было. Уровень кортизола крови был в норме — 11,7 мкг/мл (в норме 5-25). Проведено удаление рецидивной опухоли и спленэктомия. При контрольной МСКТ в поддиафрагмальном пространстве слева определялись шесть округлых образований размером от 6 до 16 мм.

По данным МСКТ от 2019, 2020 и 2021 гг. в левом поддиафрагмальном пространстве сохранялись образования прежних размеров.

В 2022 году при МСКТ брюшной полости количество образований в левом поддиафрагмальном пространстве прежние (шесть), размеры их, по сравнению с предыдущими исследованиями, незначительно увеличились (до 18 мм), плотностные характеристики и плотность накопления контраста не изменились. Образование неправильной формы, тесно прилежащее к куполу диафрагмы прежних размеров (18 × 24 × 22 мм), структура его также неоднородная, плотностные характеристики прежние. Собственно диафрагма (задние отделы левого купола) неравномерно утолщена с узловыми уплотнениями — размеры минимально увеличились до 7-8 мм, по структуре схожие с выше описанными образованиями. Других дополнительных образований и увеличенных лимфоузлов на всем уровне исследования не найдено.

В 2022 году пациентке проведено ПЭТ КТ брюшной полости, при которой очагов активного метаболизма неопластического генеза не выявлено. Узловые образования в поддиафрагмальном пространстве с низкой метаболической активностью расценены как фрагменты основной селезенки либо добавочные дольки селезенки. Уровень кортизола крови в норме — 10,7 мкг/мл (при нормальных референсных значениях от 3,7 до 19,2).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итоги анализа представленного клинического случая, необходимо отметить, что по гистологическим характеристикам первичная опухоль имела морфологические критерии высокой агрессивности (индекс Weiss 8).

На этапе первичной диагностики опухоли и при выявлении второго рецидива определялись признаки гиперкортицизма, которые по литературным данным ухудшают прогноз у больных с аденокорти-

Рисунок 5
Микроскопия аденокортикального рака.
Синусоидальная инвазия

Figure 5
Microscopy of adrenocortical cancer. Sinusoidal invasion

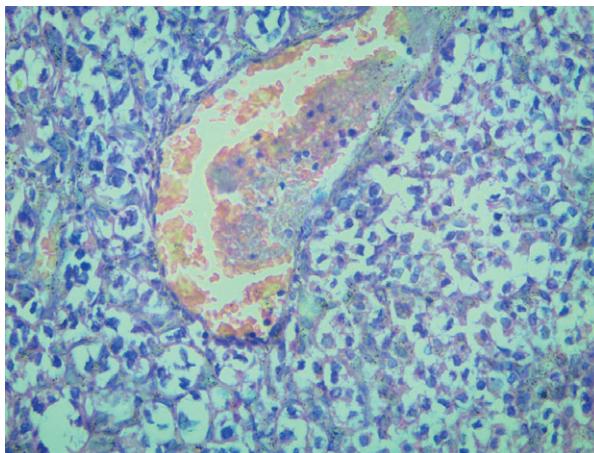
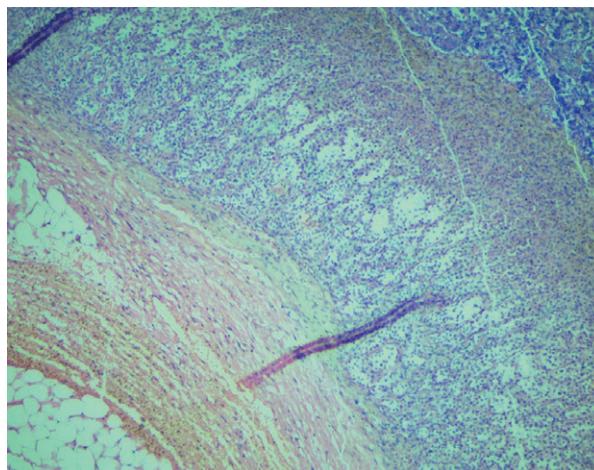


Рисунок 6
Надпочечник обычного гистологического строения. В жировой клетчатке крупноочаговые кровоизлияния

Figure 6
The adrenal gland of the usual histological structure. In adipose tissue, large-focal hemorrhages



кальным раком. Своевременное удаление рецидивных и метастатических новообразований позволило значительно продлить жизнь пациентке. Наблюдается клиническое уменьшение признаков агрессивности вновь появившихся рецидивных опухолей, что, вероятнее всего, обусловлено изменением их биологических свойств.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Diolombi ML, Cheng L, Argani P, Epstein JI. Do Clear Cell Papillary Renal Cell Carcinomas Have Malignant Potential? *Am J Surg Pathol*. 2015; 39(12): 1621-1634. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000513
2. Leroy X, Camparo P, Gnemmi V, Aubert S, Flamand V, Roupert M, et al. Clear cell papillary renal cell carcinoma is an indolent and low-grade neoplasm with overexpression of cyclin-D1. *Histopathology*. 2014; 64(7): 1032-1036. DOI: 10.1111/his.12359
3. Bokhyan VU, Pavlovskaya AI, Kolomeitseva AA, Bugaev VE, StilidiRussian IS. Indolent form of adrenocortical carcinoma: clinico-morphological features of 7 patients. *Endocrine surgery*. 2016; 10(4): 13-19. Russian (Бохян В.Ю., Павловская А.И., Коломейцева А.А., Бугаев В.Е., Стилиди И.С. Индолентное течение аденокортикального рака: клинко-морфологическая характеристика 7 больных //Эндокринная хирургия. 2016. Т. 10, № 4. С. 13-19.) DOI: 10.14341/serg2016413-19
4. Surgical diseases: textbook /ed. AF Chernousova, VF Vetsheva, SP Vetshev. M.: Practical medicine, 2017. 504 p. Russian (Хирургические болезни: учебник /под ред. А.Ф. Черноусова, В.Ф. Ветшева, С.П. Ветшева. М.: Практическая медицина, 2017. 504 с.)
5. Ushakova GA, Elgina SI. Methodology and organization of prevention of violations of the formation of the reproductive system of girls. *Pediatric and adolescent reproductive health*. 2008; 6: 29-35. Russia (Ушакова Г.А., Элгина С.И. Методология и организация профилактики нарушений формирования репродуктивной системы девочек //Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2008. № 6. С. 29-35.)
6. Wang C, Sun Y, Wu H, Zhao D, Chen J. Distinguishing adrenal cortical carcinomas and adenomas: a study of clinicopathological features and biomarkers. *Histopathology*. 2014; 64(4): 567-576. DOI: 10.1111/his.12283
7. Williams AR, Hammer GD, Else T. Transcutaneous biopsy of adrenocortical carcinoma is rarely helpful in diagnosis, potentially harmful, but does not affect patient outcome. *Eur J Endocrinol*. 2014; 170(6): 829-835. DOI: 10.1530/EJE-13-1033
8. Launay N, Silvera S, Tenenbaum F, Groussin L, Tissier F, Audureau E, et al. Value of 18-F-FDG PET/CT and CT in the Diagnosis of Indeterminate Adrenal Masses. *Int J Endocrinol*. 2015; 2015: 213875. DOI: 10.1155/2015/213875
9. Elgina SI. Clinical evaluation of neonatal girls' reproductive system and prognosis of its formation disturbances. *Pediatric and adolescent reproductive health*. 2009; 1: 43-47. Russia (Элгина С.И. Клиническая оценка репродуктивной системы новорожденных девочек и прогнозирование нарушений ее становления //Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2009. № 1. С. 43-47.)
10. Takeuchi S, Balachandran A, Habra MA, Phan AT, Bassett RL, Macapinlac HA, Chuang HH. Impact of ¹⁸F-FDG PET/CT on the management of adrenocortical carcinoma: analysis of 106 patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014; 41(11): 2066-2073. DOI: 10.1007/s00259-014-2834-3
11. Asare EA, Wang TS, Winchester DP, Mallin K, Kebebew E, Sturgeon C. A novel staging system for adrenocortical carcinoma better predicts survival in patients with stage I/II disease. *Surgery*. 2014; 156(6): 1378-1385. DOI: 10.1016/j.surg.2014.08.018
12. Livhits M, Li N, Yeh MW, Harari A. Surgery is associated with improved survival for adrenocortical cancer, even in metastatic disease. *Surgery*. 2014; 156(6): 1531-1540. DOI: 10.1016/j.surg.2014.08.047
13. Livhits M, Li N, Yeh MW, Harari A. Surgery is associated with improved survival for adrenocortical cancer, even in metastatic disease. *Surgery*. 2014; 156(6): 1531-1540. DOI: 10.1016/j.surg.2014.08.047
14. Bezerra JE, Latronico AC. MicroRNA era: the importance for diagnosis and prognosis of adrenocortical tumors. *Biomed Res Int*. 2014; 2014: 381917. DOI: 10.1155/2014/381917
15. Aufforth RD, Nilubol N. Emerging therapy for adrenocortical carcinoma. *Int J Endocr Oncol*. 2014; 1(2): 173-182. DOI: 10.2217/ije.14.13

Сведения об авторах:

КОНСТАНТИНОВА Наталья Николаевна, канд. мед. наук, хирург, эндокринолог, отделение эндокринной хирургии, ГАУЗ ККБ им. С.В. Беляева, г. Кемерово, Россия.

РОМАНОВА Валерия Викторовна, врач-патологоанатом, ГБУЗ ОТ ККПАБ, г. Кемерово, Россия. E-mail: covidmorg@gmail.com

ЛЕЙСЛЕ Александр Карлович, врач рентгенолог, рентгенологическое отделение № 2, ГАУЗ ККБ им. С.В. Беляева, г. Кемерово, Россия.

ЕЛГИНА Светлана Ивановна, доктор мед. наук, доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии им. Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: elginas.i@mail.ru

МОЗЕС Вадим Гельевич, доктор мед. наук, профессор, директор Медицинского института, ФГБОУ ВО КемГУ, г. Кемерово, Россия. E-mail: vadimmoses@mail.ru

РУДАЕВА Елена Владимировна, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры акушерства и гинекологии им. профессора Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: rudaeva@mail.ru

Information about authors:

KONSTANTINOVA Natalya Nikolaevna, candidate of medical sciences, surgeon, endocrinologist, department of endocrine surgery, Kuzbass Clinical Hospital named after S.V. Belyaev, Kemerovo, Russia.

ROMANOVA Valeria Viktorovna, pathologist, Kuzbass Clinical Pathology and Anatomical Bureau, Kemerovo, Russia. E-mail: covidmorg@gmail.com

LEISLE Alexander Karlovich, radiologist, radiology department N 2, Kuzbass Clinical Hospital named after S.V. Belyaev, Kemerovo, Russia.

ELGINA Svetlana Ivanovna, doctor of medical sciences, docent, professor of the department of obstetrics and gynecology named after G.A. Ushakova, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: elginas.i@mail.ru

MOZES Vadim Gelievich, doctor of medical sciences, professor, director of the Medical Institute, Kemerovo State University, Kemerovo, Russia. E-mail: vadimmoses@mail.ru

RUDAeva Elena Vladimirovna, candidate of medical sciences, docent, docent of the department of obstetrics and gynecology named after G.A. Ushakova, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: rudaeva@mail.ru

МОЗЕС Кира Борисовна, ассистент кафедры поликлинической терапии и сестринского дела, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия.

MOZES Kira Borisovna, assistant of the department of polyclinic therapy and nursing, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia.

Корреспонденцию адресовать: ЕЛГИНА Светлана Ивановна, 650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22 а, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России.
Тел: 8 (3842) 73-48-56. E-mail: elginas.i@mail.ru