

Т.А. Шароев, Н.М. Иванова, С.Б. Бондаренко

Научно-практический центр медицинской помощи детям, Москва, Российская Федерация

Рак коры надпочечников у детей

Первичные опухоли надпочечников относятся к одному из важных и трудных в диагностическом и лечебном плане разделов клинической онкологии. Эти заболевания объединяют в группу различных вариантов опухолей, в число которых входят и гормонально-активные опухоли надпочечников. Морфологические признаки злокачественности опухолей надпочечников дискутируются до настоящего времени. Если еще недавно считалось, что опухоли надпочечников являются редкой патологией и составляют не более 0,6% всех злокачественных опухолей, то в настоящее время благодаря широкому внедрению в повседневную клиническую практику таких неинвазивных, но весьма информативных методов диагностики, как УЗИ, КТ, МРТ, резко возросло число обнаруживаемых забрюшинных новообразований. Частота рака коры надпочечников у детей составляет приблизительно 0,5% всех злокачественных опухолей и встречается в соотношении 1 к 500 000 детей. В отечественной и зарубежной литературе существует большое количество различных классификаций опухолей надпочечников. Основным методом лечения детей с опухолями надпочечников в настоящее время считается хирургический. Хирургические вмешательства при опухолях надпочечников относятся к категории сложных. Прогноз (исход) заболевания зависит в основном от стадии опухоли. Так, у больных с I и II стадией рака пятилетняя выживаемость составляет, соответственно, 50 и 80%, а у пациентов с III и V стадией — 20 и 10%. Вне зависимости от стадии рака коры надпочечников больные должны находиться под постоянным наблюдением врачей и проходить периодическое обследование (исследование крови и мочи на гормоны, КТ, МРТ и пр.).

Ключевые слова: рак надпочечников, дети.

(Для цитирования: Шароев Т.А., Иванова Н.М., Бондаренко С.Б. Рак коры надпочечников у детей Онкопедиатрия. 2015; 2 (1): 16 – 25).

АКТУАЛЬНОСТЬ

Первичные опухоли надпочечников относятся к одному из важных и трудных в диагностическом и лечебном плане разделов клинической онко-

логии. Эти заболевания образуют группу различных вариантов опухолей, в число которых входят и гормонально-активные опухоли надпочечников. Общепринято классифицировать опухоли надпо-

T.A. Sharoyev, N.M. Ivanova, S.B. Bondarenko

Scientific-Practical Center of Medical Care for Children, Moscow, Russian Federation

Cancer of the Adrenal Cortex in Children (Literary Reference)

Primary tumors of the adrenal glands are one of the most important and difficult diagnostic and therapeutic plan sections of clinical Oncology. These diseases bring together a group of various tumors, including hormonal active adrenal tumor. Morphological signs of malignancy of tumors of the adrenal discussed up to the present. If until recently it was believed that adrenal tumors are a rare pathology and are not more than 0.6% of all malignant tumors, currently, thanks to extensive use in everyday clinical practice such non-invasive, but highly informative diagnostic methods like ultrasound, CT, MRI, has dramatically increased the number of detectable the retroperitoneal tumors. The incidence of carcinoma of the adrenal cortex in children is approximately 0.5% of all malignant tumors and occurs at a ratio of 1 to 500 000 children. In domestic and foreign literature there are many different classifications of tumors of the adrenal glands. The main method of treatment of tumors of the adrenal gland is now considered to be surgical. Surgery for tumors of the adrenal glands classified as complex. The prognosis (outcome) of the disease depends mainly on the stage of the tumor. Thus, in patients with I and II stages of cancer long-term survival (over 5 years) is respectively 50% and 80%, and in patients with III–IV stages — 20–10%. Regardless of the stage of the cancer of the adrenal cortex, patients must be under the constant supervision of doctors and undergo periodic examinations (blood and urine analysis on hormones, CT, MRI etc.).

Key words: adrenal cancer, children.

(For citation: Sharoyev T.A., Ivanova N.M., Bondarenko S.B. The Role of Radiological Methods of Diagnosis in Providing Venous Access. Onkopediatria. 2015; 2 (1): 16 – 25).

чечников на доброкачественные и злокачественные. Это имеет важное практическое значение относительно прогноза заболевания, поскольку хирургическое удаление доброкачественной опухоли ведет к полному выздоровлению, тогда как прогноз при злокачественных новообразованиях сомнителен. При этом морфологические признаки злокачественности опухолей надпочечников дискутируются до настоящего времени.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ

Если еще недавно считалось, что опухоли надпочечников являются редкой патологией и составляют не более 0,6% всех злокачественных опухолей, то в настоящее время благодаря широкому внедрению в повседневную клиническую практику таких неинвазивных, но весьма информативных методов диагностики, как ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная и магнитно-резонансная томография (КТ, МРТ), резко возросло число обнаруживаемых забрюшинных новообразований. Частота рака коры надпочечников у детей составляет приблизительно 0,5% всех злокачественных опухолей и встречается в соотношении 1 к 500 000. Рак коры надпочечников является редкой опухолью как у взрослых, так и у детей. Истинная частота этой формы рака неизвестна [1–5].

Заболеваемость в семье. Большинство случаев рака коры надпочечников не имеют связи с наследственностью. Синдром Ли-Фраумени является редким наследственным состоянием, при котором значительно повышен риск развития рака молочной железы, предстательной железы, лейкоза, костных опухолей и коры надпочечников.

Множественные эндокринные опухоли (MEN-1) — наследуемое состояние, приводящее к высокому риску возникновения опухолей трех желез — гипофиза, околощитовидных и поджелудочной. У 1/3 таких больных может также возникнуть и рак коры надпочечников, обычно протекающий бессимптомно.

Образ жизни и известные факторы риска окружающей среды существенно влияют на частоту развития многих форм рака, но не влияют на возникновение рака коры надпочечников [1, 3, 6–9]. Часть таких образований локализуется в надпочечнике и в большинстве случаев является опухолями, исходящими либо из коркового, либо мозгового его слоев.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Классификация Всемирной организации здравоохранения

Надпочечники имеют сложное гистологическое строение и состоят из двух отличающихся друг от друга в эмбриологическом и морфологическом отношении слоев — коркового и мозгового [10]. В отечественной и зарубежной литературе существует большое количество различных классификаций опухолей надпочечников. В настоящее время

чаще используется классификация, основанная на гистогенетическом принципе (ВОЗ, Лион, 2004):

- I. Эпителиальные опухоли коры надпочечников:
 - аденома;
 - карцинома.
- II. Мезенхимальные опухоли:
 - миелолипома;
 - липома;
 - фиброма;
 - ангиома.
- III. Опухоли мозгового слоя надпочечников:
 - феохромоцитомы;
 - нейробластома;
 - ганглиома;
 - симпатогониома.

Классификация по системе TNM

Одной из наиболее удобных клинко-морфологических классификаций является классификация, предложенная F. Micali и соавт. (1985). Одними из первых пытались решить эту задачу D.A. Macfarlan (1958), а затем M. Sullivan (1978), который модифицировал классификацию предшественника по стадиям злокачественных новообразований (Tumor, Nodus, Metastasis, TNM); в дальнейшем европейской рабочей группой по изучению опухолей надпочечников (European Network for the Study of Adrenal Tumors, ENSAT) также были внесены некоторые изменения.

Данная классификация оценивает размер и распространение первичной опухоли (T: tumor — опухоль), поражение регионарных лимфатических узлов (N: nodus — лимфоузел), наличие отдаленных метастазов опухоли в других органах (M: metastasis — метастаз). Стадирование по системе TNM является общепринятым: эту классификацию еще называют классификацией по AJCC/UICC (American Joint Commission on Cancer / International Union Against Cancer):

T1: относительно малые размеры опухоли — до 5 см.

T2: относительно большие размеры опухоли — более 5 см.

T3: любой размер опухоли с местной инвазией в окружающие ткани.

T4: любой размер опухоли с прорастанием в окружающие органы, печень, почки, поджелудочную железу, нижнюю полую вену.

N0: регионарные лимфатические узлы не увеличены.

N1: имеются метастазы в парааортальные и паракаваальные лимфатические узлы.

N2: имеется поражение лимфатических узлов других локализаций.

M0: нет отдаленных метастазов.

M1: есть отдаленные метастазы.

Стадия I — T1N0M0.

Стадия II — T2N0M0.

Стадия III — T1N1M0, T2N1M0, T3N0M0.

Стадия IV — T4N2M0, T4N2M1.

Классификация рака коры надпочечников

- аденокортикальная аденома;
- аденокортикальная карцинома;
- анапластический рак надпочечника.

Стадии рака коры надпочечников. Знание стадии (распространенности) опухолевого процесса позволяет врачам выбрать наиболее оптимальное лечение и оценить прогноз (исход) заболевания.

Выделяют 4 стадии рака коры надпочечников (по мере распространения процесса).

Так, при I стадии заболевания размеры опухоли не превышают 5 см, и окружающие органы и ткани не вовлечены в процесс. При II стадии опухоль более 5 см и не метастазирует. При стадии III опухоль имеет метастазы в регионарные лимфоузлы. У больных с IV стадией опухоль поражает близлежащие органы и ткани, или же имеются отдаленные метастазы [1, 9–11].

Кора надпочечников развивается из мезодермальной ткани, при этом корковый слой состоит из трех зон (клубочковой, пучковой и сетчатой) и образован железистой и соединительной тканями. Клубочковая зона — самый поверхностный слой, который вырабатывает минералокортикоиды, регулирующие внутри- и внеклеточную концентрацию натрия и калия. Пучковая зона (самая широкая) продуцирует 70% гормонов коры. Основными их представителями являются кортизон, гидрокортизон и кортикостерон, которые регулируют углеводный, белковый и жировой обмен. В сетчатой зоне синтезируются половые стероидные гормоны — андрогены андростендион, дегидроэпиандростерон, а также эстрогены эстрадиол, эстрон, эстриол.

Мозговой слой содержит хромоаффинные клетки, которые окрашиваются хромовыми солями, и симпатические нервные клетки. Мозговое вещество синтезирует катехоламины.

Следует иметь в виду развитие катехоламинсекретирующих опухолей из нехромоаффинных клеток симпатoadrenalовой системы. Возможность такого их происхождения объясняется общностью эмбриогенеза феохромоцитов и других клеток нервной ткани. Феохромоцитомы развиваются из двух эмбриональных зачатков — нервной трубки и ее гребешка, где стволовые клетки (симпатогонии) дифференцируются на симпатобласты и хромоаффинобласты. Обе популяции клеток в процессе эмбриогенеза подвергаются дальнейшей дифференциации. Именно этим и объясняется разнообразие гистологической структуры феохромоцитом. Опухоли, исходящие из мозгового слоя надпочечников, могут являться феохромоцитомой, нейробластомой, ганглионейробластомой или ганглионевромой. Преобладающим компонентом в таких сложных опухолях чаще всего бывают феохромоцитомы. Нередки случаи переходного строения — от феохромоцитомы к нейробластоме. Наряду с такого рода опухолями встречаются образования чисто нейрогенного гистогенеза: ганглио-

мы, ганглионевромы, нейрофибромы. Эти опухоли, как правило, доброкачественные, имеют строение, соответствующее опухолям другой локализации. Крайне редко в надпочечниках могут встречаться гемангиомы, ангиосаркомы, лимфангиомы, лейомиомы, лейомиосаркомы, лимфомы, опухоли стромы гонадального тяжа, первичные меланомы. Они также не отличаются по структуре от соответствующих опухолей типичной локализации.

Среди объемных образований надпочечников, протекающих без эндокринных нарушений, встречаются миелолипомы. Это доброкачественные образования, состоящие из зрелой жировой соединительной ткани и гемопозитических элементов. Они нередко сочетаются с гормонально-активными и «немыми» опухолями надпочечников. Достигая больших размеров, эти новообразования могут вызывать атрофические изменения в надпочечнике и приводить к развитию гипокортицизма. Нередко они локализуются и вне надпочечника: в периренальной и периадренальной клетчатке, не всегда инкапсулированы.

Гормонально-активные опухоли коры надпочечников

Клиническая картина гормонально-активных опухолей коры надпочечников в зависимости от структуры опухоли обусловлена гиперпродукцией тех или иных стероидных гормонов. Нередко наблюдается картина смешанного гиперкортицизма, когда новообразование продуцирует несколько гормонов, различных по своему биологическому действию на организм. Рак коры надпочечников в 30–50% случаев не сопровождается выработкой гормонов [5, 12–15].

Среди гормонально-активных опухолей коры надпочечников выделяют следующие.

Альдостерома — опухоль, продуцирующая альдостерон, вызывает первичный альдостеронизм. Первичный альдостеронизм (синдром Конна) характеризуется определенным симптомокомплексом: гипертензией, мышечной слабостью и алкалозом с гипокалиемией. Морфологическим субстратом первичного альдостеронизма является опухоль, реже — гиперплазия коркового слоя надпочечников. По данным J. Conn (1964), одиночные аденомы (альдостеромы) встречаются у 70–90% больных, множественные — у 10–15%, гиперплазия коры надпочечников — у 9%. В целом, опухолевые поражения надпочечников как причина первичного альдостеронизма наблюдаются в 84% случаев, причем у 2–6% больных они носят злокачественный характер.

Клинически синдром Конна отличается гипертензией (систолической и диастолической), умеренной полиурией и более или менее выраженным ослаблением отдельных мышечных групп. Почти у всех больных могут быть положительными симптомы Труссо и Хвостека. Слабость отдельных мышечных групп может трансформироваться в

скоропроходящие парезы, вызванные гипокалиемией. Эти симптомы сопровождаются усиленным аппетитом, чувством сухости во рту, головными болями.

При лабораторных исследованиях может отмечаться повышенное выделение альдостерона с мочой. Для диагностики гиперальдостеронизма применяется спиронолактоновый тест. При пробе с Дихлотиазидом при отсутствии альдостеронизма и у больных со вторичным альдостеронизмом уровень калия в крови существенно не меняется, у больных же с первичным альдостеронизмом — резко снижается.

Низкий уровень калия сопровождается электрокардиографическими изменениями.

Алкалоз является характерным признаком синдрома [1, 3, 5, 7, 10].

Кортикостерома (глюкостерома) — выделяет глюкокортикоиды и клинически проявляется синдромом Иценко–Кушинга. Различают три разновидности эндогенного синдрома Иценко–Кушинга:

1) гипофизарный синдром Кушинга (болезнь Кушинга) обусловлен нерегулируемой избыточной секрецией адренокортикотропного гормона (АКТГ) в аденогипофизе. Избыток АКТГ стимулирует продукцию глюкокортикоидов в коре надпочечников, что приводит к гиперкортизолемии;

2) надпочечниковый синдром Иценко–Кушинга обусловлен нерегулируемой избыточной секрецией кортизола опухолью коры надпочечника или гиперпластической тканью коры надпочечников (узловая, реже — мелкоузловая гиперплазия). При надпочечниковом синдроме Иценко–Кушинга уровень АКТГ в плазме понижен;

3) эктопический синдром Иценко–Кушинга обусловлен нерегулируемой избыточной секрецией АКТГ негипофизарными злокачественными новообразованиями и характеризуется сильным повышением АКТГ в плазме крови.

Синдром Иценко–Кушинга имеет целый ряд характерных симптомов: ожирение с распространением излишка жира (прежде всего на теле); круглая форма лица («лунообразное»); истончение кожи и атрофия эластических волокон, в результате чего на животе, бедрах и ягодицах возникают красноватые дермозктазии, мышцы ослабевают, появляется остеопороз, склеротические изменения в сосудах, сопровождающиеся гипертензией; стероидный диабет, протекающий с чрезмерным аппетитом и полиурией; алкалоз с низким уровнем калия и хлора в крови.

Вместе с чрезмерной секрецией кортизола увеличивается образование 17-кетостероидов с андрогенным влиянием. В результате появляются такие симптомы, как чрезмерное оволосение, глухой голос, акне, задержка менструаций, гипертрофия клитора.

Гипертензия, низкий уровень калия, увеличенный уровень натрия являются результатами усиленной продукции альдостерона.

У всех больных, у которых имеют место ожирение совместно с гипертензией, расстройства углеводного обмена, кожные дермозктазии и остеопороз, следует предполагать наличие синдрома Иценко–Кушинга.

При обычных исследованиях удается выявить нейтрофилию вместе с лимфоцитопенией и эозинофилией, повышенный уровень сахара, гипокалиемию, гипохлоремию.

При определении гормональной активности коры надпочечников целесообразно проведение короткой пробы с дексаметазоном: повышение концентрации кортизола в сыворотке крови свидетельствует о гиперкортизолемии. Высокий уровень экскреции кортикостероидов с мочой также подтверждает диагноз синдрома Иценко–Кушинга.

С целью дифференциальной диагностики гипофизарного и надпочечникового синдрома Иценко–Кушинга целесообразно проведение длинной пробы с дексаметазоном, при которой кортизол снижается более чем на 50% по сравнению с исходным уровнем при гипофизарном синдроме. При гипофизарном синдроме стимуляционная проба с кортиколиберином повышает почти на 90% уровни АКТГ и кортизола. У больных с эктопическим и надпочечниковым синдромом секреторной реакции на кортиколиберин нет [1, 3, 7, 10, 11, 13].

Андростерома — опухоль, секретирующая преимущественно андрогены. Андростерома — гормонально-активная, вирилизующая опухоль, продуцирующая мужские половые гормоны. Обычно локализуется в эктопически расположенной надпочечниковой ткани (яичниках, широкой связке матки). Андростеромы относятся к редкой патологии (1–3% всех опухолей). Почти в 60% случаев андростерома бывает злокачественной, метастазирует в печень, легкие, забрюшинные лимфатические узлы. Андростерома чаще развивается у женщин, в основном в возрасте до 35–40 лет. Отмечается особенно высокий процент злокачественных опухолей в детском возрасте, причем у девочек опухоль встречается в 5 раз чаще, чем у мальчиков.

Клинические проявления опухоли обусловлены вирилизующими и анаболическими свойствами андрогенов. Степень вирилизации зависит от гормональной активности опухоли, длительности заболевания. У девочек раннего возраста заболевание характеризуется явлениями интерсексуализма и преждевременным физическим развитием: наблюдается гипертрихоз, увеличение клитора, низкий грубый голос, угри на лице и туловище. Под влиянием анаболического эффекта андрогенов усиливается развитие мышц, ускоряются процессы роста одновременно с ранним закрытием эпифизарных зон роста. Характерны низкорослость с непропорциональным укорочением конечностей и хорошо развитыми мышцами, развитие вторичных половых признаков по гетеросексуальному типу.

Преждевременное половое развитие нельзя считать истинным, поскольку оно, как правило, выражается появлением вторичных половых признаков, в то же время половые железы соответствуют возрасту ребенка. По мере увеличения сроков заболевания становится более выраженным мужское телосложение, женские черты сглаживаются, уменьшается подкожно-жировой слой, выделяется мускулатура и увеличивается ее масса. Грудные железы подвергаются более или менее выраженной атрофии. Менструации либо вообще не появляются, либо нарушаются (по типу олигоменореи), и вскоре наступает аменорея. У женщин начинают расти борода и усы, голова лысеет. Самочувствие больных на ранних стадиях остается удовлетворительным. Под воздействием андрогенов могут даже возрасти физическая активность и работоспособность.

У мальчиков развитие андростеромы сопровождается преждевременным половым развитием. Половой член значительно увеличивается, но семенники остаются недоразвитыми. Хорошо выражены вторичные половые признаки, рано появляется половое влечение. В плане дифференциальной диагностики следует помнить о том, что двусторонняя гиперплазия коры надпочечников тоже вызывает вирильный синдром.

У больных андростеромой не выявляется значительных обменных нарушений. Количество андрогенов, определяемых в крови и моче, возрастает в десятки раз [1, 3, 7, 10, 11, 13].

Кортикоэстерама — опухоль, выделяющая эстрогены. Встречается крайне редко. Эстрогено-генитальный синдром наблюдается главным образом у молодых мужчин. Больные жалуются на общую слабость, увеличение грудных желез, ожирение, выпадение волос на лице, половую слабость. Не всегда перечисленные симптомы встречаются одновременно. Наиболее частым признаком кортикоэстеромы является гинекомастия [1, 3, 7, 10, 11].

Смешанные опухоли

«Чистые» опухоли типа альдостером, кортикоэстером, андростером, кортикоэстером и им подобным встречаются редко. Чаще обнаруживаются смешанные опухоли с преобладанием признаков того или иного синдрома в зависимости от повышенного образования тех или иных стероидов. Такие опухоли чаще всего имеют смешанное гистологическое строение.

Гормонально-неактивные опухоли коры надпочечников

Гормонально-неактивные опухоли коры надпочечников протекают обычно без клинических и биохимических признаков нарушения функции соответствующих слоев коры надпочечника; обнаруживаются в любом возрасте у лиц обоего пола в 0,5–10% случаев; нередко выявляются при

обследовании по поводу другого заболевания. Для обозначения подобных опухолей наиболее часто используется термин «инциденталома» (от англ. incidental — случайный).

Опухоли, относящиеся к гормонально-неактивным опухолям надпочечников, являются, как правило, объектом исследования, наблюдения и лечения онкологов. До использования таких современных высокоточных инструментальных методов исследования, как УЗИ, КТ, МРТ и др., опухоли надпочечников, особенно их злокачественные варианты, диагностировали в основном только при развитии у пациентов клинических проявлений болезни.

В настоящее время благодаря внедрению в повседневную клиническую практику вышеречисленных неинвазивных, но весьма информативных методов обследования резко возросло число больных с новообразованиями в забрюшинном пространстве. Часть таких новообразований локализуется в надпочечнике, и в большинстве случаев — это опухоли, исходящие либо из коркового, либо из мозгового слоя надпочечника [16, 17].

Развиваются подобные новообразования обычно без клинических и биохимических признаков нарушения функций надпочечников; обнаруживаются в любом возрасте у лиц обоего пола в 0,5–10% случаев; выявляются при аутопсии у лиц, умерших от неэндокринных заболеваний, с частотой 1,5–8,7%. Среди гормонально-неактивных опухолей коры надпочечника основную массу составляют аденомы — светлоклеточные (преобладающий вариант), смешанноклеточные (из светлых и темных клеток) и темноклеточные (наиболее редкий вариант). Как и онкоцитомы, аденомы составляют до 30% и более от числа всех гормонально-неактивных опухолей. Основная масса этих опухолей представляет собой четко сформированные и хорошо инкапсулированные узлы солидного строения: в зависимости от типа формирующих их клеток на разрезе они от светло-желтого до темно-коричневого цвета. Их диаметр — от < 1,0 до 4,0–5,0 см [1, 3, 7, 10, 11, 13].

По данным ряда исследователей, до 94% обнаруживаемых в забрюшинном пространстве опухолей локализуются непосредственно в надпочечнике либо спаяны с ним: из них 57% опухолей — первично-корковые, 14% — хромаффиномы, исходящие из мозгового слоя надпочечника. Основная масса таких опухолевых образований имеет собственную соединительнотканную капсулу разной толщины, шаровидной или овоидной формы, наибольшим диаметром от < 1,0 до 15,0 см и более, особенно среди злокачественных опухолей коркового и мозгового слоя, а также у больных, наблюдавшихся до 80–90-х гг. прошлого столетия.

Значительно реже аденом (примерно в 4 раза) встречаются адренокортикальные раки, составляя, по данным разных авторов, десятые или даже сотые доли процента от числа всех опухолей надпочечников. Выявляются они, как правило, позд-

но, когда достигают больших размеров — 10–30 см и более, хотя могут быть и меньшего диаметра — 6–10 см. Как и аденомы, хорошо инкапсулированы, но с выраженными некротическими изменениями, кровоизлияниями. Выявляются случайно либо при появлении симптомов «раковой интоксикации», сдавлении соседних органов, обнаружении метастазов. В основной своей массе — это первичные раки.

Микроскопически и аденомы, и рак коры надпочечника, относящиеся к категории «немых», неотличимы от гормонально-неактивных опухолей. Более того, и те, и другие обуславливают развитие атрофических изменений в коре надпочечника. Но в отличие от гормонально-активных «немые» опухоли не влияют на состояние противоположного надпочечника. Вместе с тем они обладают сходными с ними агрессивным характером роста и путями метастазирования.

По данным литературы, «немые» корковые опухоли встречаются примерно в 4 раза реже, чем «немые» хромаффиномы, исходящие из мозгового слоя, несмотря на то, что у 95% больных, обследуемых на предмет новообразования в забрюшинном пространстве, особенно в последнее десятилетие, выявляется артериальная гипертония. Соотношение доброкачественных и злокачественных вариантов среди них 2:1 (а не 1:1), как и среди катехоламинпродуцирующих опухолей. По структуре, размерам и характеру роста гормонально-неактивные хромаффиномы надпочечникового генеза практически не отличаются от гормонально-активных надпочечниковых хромаффином [1, 3, 7, 10, 11, 13].

Злокачественные опухоли

Злокачественные опухоли коркового слоя надпочечников обладают выраженной тенденцией к преимущественному гематогенному метастазированию, что объясняется особой подвижностью клеток мезенхимального генеза вообще, обилием тонкостенных сосудов в строме опухоли, а также иммунодепрессантным эффектом глюкокортикоидов, освобождающихся при некрозах и кровоизлияниях в опухоли. Вообще гематогенные метастазы отмечаются в легких, костной системе, головном мозге, желудочно-кишечном тракте, почках, печени, матке, железах внутренней секреции.

Злокачественные опухоли хромаффинной ткани надпочечников также характеризуются быстрым распространением метастазов в легкие, кости, головной мозг, лимфатические узлы. Лимфатический отток от надпочечников происходит в разных направлениях. От верхних полюсов надпочечников отводящие лимфатические сосуды сопровождают верхнюю надпочечниковую и нижнюю диафрагмальную артерии. Они проникают через диафрагму и впадают в задние средостенные лимфатические узлы, располагающиеся на уровне Th IX–X. Регионарными лимфатическими

узлами обоих надпочечников являются лимфатические узлы, локализующиеся позади аорты на уровне Th XI–XII.

Регионарные лимфатические узлы левого надпочечника располагаются на уровне отхождения от аорты почечных, надпочечниковых артерий и артерий яичка (яичника). Левые латероаортальные и преаортальные лимфатические узлы обычно располагаются в промежутке между отхождением верхней и нижней брыжеечных артерий от аорты. Регионарные лимфатические узлы правого надпочечника располагаются впереди аорты, между аортой и нижней полую веной, позади нижней полую вены и справа от аорты, чаще всего на уровне отхождения от аорты почечных и надпочечниковых артерий (но могут также находиться у корня нижней и верхней брыжеечных артерий) [1, 3, 7, 10, 11, 13, 18–21].

Метастазы

Метастазы в надпочечники. Надпочечники занимают четвертое место после легких, печени и костей по частоте встречаемости метастазов. Последние обнаруживаются в них в 9–27% случаев злокачественных новообразований других органов; нередко метастазы двусторонние (41%). Чаще всего в надпочечники метастазируют рак легких и молочных желез, реже — рак почек, желудочно-кишечного тракта, поджелудочной железы, семинома, меланома. Метастазы могут быть солитарными и множественными.

При разрушении метастазами более 90% адренальной ткани у больных развивается надпочечниковая недостаточность. В отличие от первичных опухолей надпочечников метастазы относятся к неинкапсулированным образованиям. Большие метастазы могут сопровождаться некротическими изменениями [1, 2, 13].

ДИАГНОСТИКА

Гормонально-активные опухоли надпочечников при наличии соответствующих клинических симптомов требуют топической диагностики, выявления степени распространенности процесса, подтверждения диагноза исследованием гормонального статуса и проведением соответствующих проб.

Значительно сложнее *диагностика гормонально-неактивных опухолей*, когда отсутствуют специфические клинические проявления поражения надпочечников, а гормональный статус неизменен.

Основной задачей начального этапа обследования больного, основанного на жалобах, данных физикального и гормонального исследований, является не столько постановка правильного диагноза, сколько заподозрить у больного наличие опухоли надпочечника.

Отсутствие при пальпации опухоли в правом или левом подреберьях не исключает необходимости дальнейшего осмотра всех органов. Обнаружив

опухоль, необходимо определить ее подвижность, размеры, консистенцию.

Следующим этапом в обследовании больного с подозрением на опухоль надпочечника является установление наличия и локализации опухоли. Основными задачами, стоящими перед специальными методами топической диагностики, являются, с одной стороны, установление диагноза в максимально сжатые сроки, а с другой — оценка распространенности опухолевого процесса для определения возможности и объема предполагаемого оперативного вмешательства.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Важное место среди инструментальных методов исследования опухолей надпочечников в настоящее время занимает УЗИ. Это, в первую очередь, обусловлено простотой его выполнения, высокой достоверностью полученных результатов, а также быстротой и доступностью его выполнения. По мнению большинства авторов, УЗИ позволяет обнаружить опухоли надпочечников при минимальном диаметре (от 1,0 до 2,0 см).

Значительно улучшает диагностику опухолей надпочечников использование рентгеновской КТ. Минимальная величина опухоли, определяемая этим методом, составляет от 0,5 до 1,0 см. Метод позволяет определить топографию надпочечников, форму, величину, структуру.

По данным различных авторов, точность ангиографической диагностики опухолей надпочечников составляет 78–95%. При правосторонней локализации опухоли, особенно больших размеров, для выявления взаимосвязи с нижней полой веной необходимо выполнение нижней каваграфии, желательнее в двух проекциях.

С начала 80-х гг. XX в. в клинической практике появился принципиально новый метод диагностики — МРТ.

К основным достоинствам МРТ относятся неинвазивность, безвредность, трехмерный характер получения изображений. Однако этот метод является одним из самых дорогостоящих, и по поводу применения МРТ при опухолях надпочечников существуют разноречивые мнения. По мнению Y. Накао и соавт. (1993), МРТ перспективна для выявления опухолей малых размеров, а Н. Лавин (1999) считает, что МРТ в некоторых случаях дополняет результаты КТ, но при малых размерах опухоли надпочечника чувствительность этого метода не превышает таковую КТ. Однако, несмотря на использование различных инструментальных методов, точный диагноз, особенно при гормонально-неактивных опухолях, позволяет установить лишь морфологическое исследование материала, полученного при аспирационной тонкоигольной биопсии под контролем УЗИ или КТ. Точность метода — 80–90%. Однако при гормонально-активных опухолях выполнение биопсии чревато развитием криза [1, 2, 6, 11, 12, 22–25].

ЛЕЧЕНИЕ

Основным методом лечения опухолей надпочечников в настоящее время является хирургический [1, 11, 12].

Хирургическое лечение

Наличие опухоли надпочечников уже служит показанием к хирургическому лечению. Сопутствующие заболевания, большие размеры опухоли не являются абсолютным противопоказанием к хирургическому лечению [11, 26].

Противопоказанием к операции могут быть тяжелые сопутствующие заболевания, при которых недопустимо любое хирургическое вмешательство; а также опухоли с множественными отдаленными метастазами.

Хирургические вмешательства при опухолях надпочечников относятся к категории сложных. Это обусловлено глубиной расположения этого органа, сложными анатомическими взаимоотношениями с окружающими органами, опасностью повреждения крупных сосудов и близлежащих органов. Именно поэтому выбор оптимального операционного доступа к надпочечникам должен удовлетворять следующим требованиям: быть малотравматичным; создавать наибольший простор в ране, обеспечивая хорошую видимость; давать возможность для широкой ревизии органов брюшной полости и путей метастазирования. Выбор хирургического доступа зависит от размеров опухоли, ее гормональной активности, локализации.

В настоящее время описано большое количество различных хирургических доступов к надпочечникам. Принципиально их можно разделить на 4 группы: чрезбрюшинные, трансторакальные, экстраперитонеальные и комбинированные.

Каждый из доступов имеет свои преимущества и недостатки, поэтому строго определенных показаний к выбору того или иного доступа до настоящего времени нет.

Основной момент в обеспечении радикальности операции — удаление паранефральной клетчатки, окружающей надпочечник с опухолью, а также клетчатки аорто-кавального промежутка, где локализуются регионарные для надпочечников лимфатические узлы.

Следующим требованием при операциях по поводу опухоли надпочечника является сохранение целостности ее капсулы. Опухоли надпочечников чаще всего представляют собой мягко-эластические образования с тонкой капсулой. Грубые, поспешные манипуляции при мобилизации опухоли могут привести к нарушению целостности капсулы и попаданию опухолевых масс в рану.

До сих пор не существует оптимального доступа к надпочечникам, который бы в полной мере отвечал всем онкологическим принципам в хирургии. В последнее время все чаще при больших опухолях надпочечников (свыше 6 см) при-

меняют торакофренотомию в 10-м межреберье: вмешательство практически удовлетворяет требованиям, описанным выше, но для него характерны осложнения, связанные с пневмотораксом и инфицированием плевры.

Разнообразие предложенных абдоминальных хирургических доступов мало влияет на оперативные приемы при мобилизации и удалении надпочечников. Они сводятся к мобилизации двенадцатиперстной кишки при правосторонней адреналэктомии и мобилизации селезеночного угла ободочной кишки — при левосторонней.

Из анализа литературы о достоинствах и недостатках поясничных, трансабдоминальных и трансторакальных подходов к надпочечникам следует, что большинство поясничных доступов связано с рассечением большого мышечного массива и резекцией нижних ребер и не обеспечивает адекватной лимфодиссекции. Все чрезбрюшинные доступы (независимо от направления разреза) также травматичны и не обеспечивают должного удобства при визуализации надпочечника. Среди осложнений, развивающихся во время операции, преобладают кровотечения из центральной вены надпочечника, диафрагмальных и селезеночных сосудов, а также повреждение селезенки и поджелудочной железы. К ранним послеоперационным осложнениям, связанным с видом доступа, относятся гнойно-инфекционные — нагноение операционной раны, паранефрит, перитонит, плеврит.

Совершенствование хирургического метода, единственно радикального при данной патологии, остается одной из актуальных проблем современной онкологии. Во многом это связано с местным распространением опухоли и трудными условиями оперирования.

Лапароскопическая адреналэктомия

В конце 80-х – начале 90-х гг. XX в. в литературе появились публикации о применении нового метода удаления надпочечников — лапароскопической адреналэктомии. Описано несколько видов эндовидеохирургических доступов к надпочечникам: трансабдоминальный, ретроперитонеальный, трансторакальный. Наибольшее распространение получила лапароскопическая адреналэктомия.

Преимуществом лапароскопической адреналэктомии являются небольшое количество интраоперационных осложнений, незначительный болевой синдром, малая травматичность, сокращение пребывания пациента в стационаре, быстрое восстановление работоспособности. Однако до настоящего времени нет единого мнения о показаниях к лапароскопической адреналэктомии. При этом большинство хирургов считают, что при злокачественных опухолях и при размерах опухоли более 8,0 см лапароскопические вмешательства применять не следует [11, 26].

Успех хирургического лечения опухолей надпочечников во многом зависит от предопераци-

онной подготовки, адекватности обезболивания, а также ведения послеоперационного периода. Предоперационная подготовка должна проводиться с учетом степени гормональной активности опухоли, проявлений заболевания, его осложнений и сопутствующей патологии.

Нередко предоперационная подготовка может продолжаться несколько недель и требует совместных усилий терапевта и эндокринолога, хирурга и анестезиолога-реаниматолога. В целом, она заключается в коррекции метаболических нарушений, лечении сопутствующих заболеваний, санации очагов инфекции.

На любом этапе операции могут возникнуть опасные для жизни осложнения. Чрезвычайно опасными для осложнений являются непосредственные манипуляции с опухолью, поэтому требуется четкая организация наблюдения за основными жизненными органами и системами. Обязательными условиями являются кардиомониторинг на всех этапах операции, динамический контроль артериального и центрального венозного давления.

В ранний послеоперационный период больные нуждаются в интенсивном наблюдении и рациональной терапии стероидными гормонами, коррекции электролитного обмена, щелочных резервов крови. Наряду с профилактикой и лечением надпочечниковой недостаточности необходимо учитывать тяжелое соматическое состояние больных.

Расстройства минерального обмена, проявляющиеся чаще всего гипокалиемией, следует компенсировать введением препаратов калия в сочетании с антагонистами альдостерона (спиронолактон). Необходимы постоянный контроль уровня гликемии; достаточное введение жидкости, щелочных растворов, средств, улучшающих метаболизм и сократительную способность миокарда [1, 2, 6, 7, 11, 12, 27].

Химиолучевое лечение

В литературе за последние годы появились отдельные сообщения о химиолучевом лечении больных злокачественными опухолями надпочечников. Как правило, его применяют при первично распространенных опухолях либо при появлении метастазов после удаления первичной опухоли. Из препаратов чаще используются следующие:

- схема ВЕП — при опухолях коры надпочечников: блеомицин по 30 мг в/в 1 раз в нед в течение 9 нед; этопозид по 100 мг/м² в 1–5-й дни; цисплатин по 20 мг/м² в 1–5-й дни. Цисплатин и этопозид повторяют каждые 3 нед. Всего 4 курса;
- схема DOC — при наличии неоперабельной злокачественной опухоли мозгового слоя надпочечника, рецидива опухоли и метастазов: дакарбазин по 250 мг/м² в/в в 1–5-й дни; винкристин 1,5 мг/м² в 5-й день; циклофосфамид

750 мг/м² в/в в 1-й день. Циклы повторяют каждые 3 нед. Длительность лечения в зависимости от эффекта.

В литературе имеются немногочисленные сообщения о применении лучевого лечения. Однако они касаются лишь использования лучевой терапии при наличии метастазов с целью уменьшения болевого синдрома. Лучевая терапия редко применяется у больных раком коры надпочечников в связи с малой чувствительностью этой формы рака к облучению. Она может быть назначена при III стадии после неполного удаления опухоли с целью попытки уничтожения оставшихся клеток. Облучение костей при их поражении может способствовать уменьшению или прекращению боли. Химиотерапия обладает малой эффективностью при раке коры надпочечников. Она применяется лишь у больных с большой распространенностью опухолевого процесса.

С целью уменьшения выработки гормонов коры надпочечников, приводящих к появлению признаков и симптомов заболевания, может быть назначен препарат митотан внутрь в дозе 8–10 г в сут в 3–4 приема.

Курс лечения продолжается в среднем 2 мес. При этом возможны тошнота, рвота, потеря аппетита, головокружения, головная боль, чувство

опьянения, редко — нарушения зрения, сыпь и кровь в моче.

НАБЛЮДЕНИЕ И ПРОГНОЗ

Исход заболевания зависит в основном от стадии опухоли.

Так, у больных с I и II стадией рака пятилетняя выживаемость составляет, соответственно, 50 и 80%, а у пациентов с III–IV стадией — 20 и 10%.

Вне зависимости от стадии рака коры надпочечников больные должны находиться под постоянным наблюдением врачей и проходить периодическое обследование (исследование крови и мочи на гормоны, КТ, МРТ и пр.).

Связано это в первую очередь с возможностью рецидива (возврата) болезни.

Кроме того, если больные получали ранее препарат митотан, то он может вызвать угнетение выработки гормонов в оставшемся здоровом надпочечнике. В этом случае может быть назначена заместительная гормональная терапия [1, 2, 6, 7, 11, 28, 29].

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баронин А.А. Первичные и метастатические опухоли надпочечников (клиника, диагностика, лечение, морфологические и биологические факторы прогноза). Автореф. дис. ...докт. мед. наук. Росс. АМН, РОНЦ им. Н.Н. Блохина. М. 2003.
2. Бирюкова М.С. Эндокринные заболевания и синдромы. Вирилизм. М.: Знание. 2000. 165 с.
3. Григорян С.В., Кучинский Т.А., Молчанов Г.В. Особенности клинического течения и диагностики гигантских опухолей коры надпочечников. *Тер. архив.* 1989; 1: 124–128.
4. Петров Ю.Л., Стебакова Л.Н. СИФ-клетки и их отношение к APUD-системе (некоторые вопросы функциональной морфологии в норме и при экспериментальных гипертензиях). APUD-система: онкорadiологические и общепатологические аспекты. *Обнинск.* 1988. С. 18–19.
5. Medeiros L.J., Weiss L.M. New developments in the pathologic diagnosis of adrenal cortical neoplasms. A review. *Am J Clin Pathol.* 1992; 97: 73–83.
6. Авдеева Т.Ф., Казеев К.Н., Демидов В.Н., Артемова А.М. Возможности неинвазивных методов исследования в топической диагностике гормонально-активных опухолей надпочечников. Хирургия надпочечников. Материалы I Всесоюзного симпозиума. С.-Петербург. 1992. С. 54–56.
7. Керцман В.П. Клиника и лечение гормонпродуцирующих опухолей коры надпочечника. *Ереван-Айастан.* 1977. 319 с.
8. Chinnaiyan A.M., O'Rourke K., Yu G.L., Lyons R.H., Garg M., Duan D.R., Xing L., Gentz R., Ni J., Dixit V.M. Signal transduction by DR-3, a death domain-containing receptor related to TNFR-1 and CD95. *Science.* 1996; 274: 990–992.
9. Gajewski T.F., Thompson C.D. Apoptosis meets signal transduction: elimination of BAD influence. *Cell.* 1996; 87: 589–592.
10. Казанцева И.А., Калинин А.П., Полякова Г.А. и др. Клиническая морфология кортикальных опухолей гиперплазии надпочечников. Пособие для врачей. М. 1998. С. 3–18.
11. Пилькевич О.Я. Методические аспекты эндохирургических вмешательств при новообразованиях надпочечников. Автореф. дис. ...канд. мед. наук. С.-Петербург. 2000. с. 23.
12. Зографски С. Эндокринная хирургия. *София: Медицина и физкультура.* 1977. 526 с.
13. Фромен Л.А., Фелиг Ф., Бродус А.Е., Бакстер Дж.Д. Клинические проявления эндокринных заболеваний. Эндокринология и метаболизм. М.: Медицина. 1985; 1: 11–34.
14. Nagata S. Apoptosis by Death Factor. *Cell.* 1997; 88: 355–365.
15. Zhang J., Cado D., Chen A., Kabra N., Winoto A. Fas-mediated apoptosis and activation-induced T-cell proliferation are defective in mice lacking FADD/Mort1. *Nature.* 1998; 392: 296–299.

16. Heller R.A., Song K., Onasch M.A., Fischer W.H., Chang D., Ringold G.M. Complementary DNA cloning of a receptor for tumor necrosis factor and demonstration of a shed form of the receptor. *Proc Natl Acad Sci.* 1990; 87: 6151–6155.
17. Knudson C.M., Tung K.S., Tourtellotte W.G., Brown G.A., Korsmeyer S.J. Bax-deficient mice with lymphoid hyperplasia and male germ cell death. *Science.* 1995; 270: 96–99.
18. Бондарь Ю.С., Котова Л.Н., Кулагин С.В. и соавт. Феохромоцитома злокачественного течения с множественными тромбоэмболическими проявлениями. *Проблемы эндокринологии.* 1988; 34 (5): 43–45.
19. Калинин А.П., Давыдова И.В. Феохромоцитома и сердечно-сосудистая система. *Тер. архив.* 1982; 54 (5): 143–148.
20. Полякова Г.А., Безуглова Т.В., Богатырев О.П. и соавт. К морфологической характеристике феохромоцитом. Мат-лы 4-го Российского симпозиума по хирургической эндокринологии «Хирургия эндокринных желез». Уфа. 1995. С. 107–111.
21. Patel T., Gores G.J. Apoptosis and hepatobiliary diseases. *Hepatology.* 1995; 21: 1725–1741.
22. Masson C., Andre C., Arnoult J., Geratid G., Herman dez Verdun D. Nucleolar antigen specific for the dense fibrillar component of nucleoli. *J Cell Sci.* 1990; 95: 371–381.
23. Ochs R.Z., Lischwe M.A., Spohn W.H., Busch H. Fibrillarin: a new protein of the nucleolus indentified by autoimmune sera. *Biol Cell.* 1985; 54: 123–134.
24. Sirri R., Pession A., Trere D. et al. Proportionally constant quantitative transmission of nucleolin and protein B 23 in cycling cancer cells. *J Clin Pathol.* 1995; 48: 264–368.
25. Tokano Y., Miyake S., Kayagaki N., Nozawa K., Morimoto S., Azuma M., Yagita H., Takasaki Y., Okumura K., Hashimoto H. Soluble Fas Molecule in the Serum of Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *J Clin Immunol.* 1996; 16: 261–265.
26. Kakeji Y., Machara Y., Orita H. et al. Argyrophilic nucleolar organizer region in endoscopically obtained biopsy tissue: A useful predictor of nodal metastasis and prognosis in carcinoma of the stomach. *J Am College of Surgeons.* 1996; 182 (6): 482–487.
27. Блинова Л.И. Лимфатическая и кровеносная система надпочечников человека в возрастном аспекте. Автореф. дис. ...канд. мед. наук. Иваново. 1971. 24 с.
28. Darmon A.J., Nicholson D.W., Bleackley R.C. Activation of the apoptotic protease CPP32 by cytotoxic T-cell derived granzyme B. *Nature.* 1995; 377: 446–448.
29. Enari M., Talanian R.V., Wong W.W., Nagata S. Sequential activation of ICE-like and CPP32-like proteases during Fas-mediated apoptosis. *Nature.* 1996; 380: 723–726.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Шароев Тимур Ахмедович, доктор медицинских наук, профессор, руководитель научного отдела НПЦ медпомощи детям

Адрес: 119620, Москва, ул. Авиаторов, д. 38, **e-mail:** timuronco@mail.ru

Иванова Надежда Михайловна, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник научного отдела НПЦ медпомощи детям

Адрес: 119620, Москва, ул. Авиаторов, д. 38, **e-mail:** det.onco.ivanova@rambler.ru

Бондаренко Сергей Борисович, кандидат медицинских наук, заведующий отделением онкологии НПЦ медпомощи детям

Адрес: 119620, Москва, ул. Авиаторов, д. 38, **e-mail:** bond_serg@mail.ru