

УДК 616.453-006.6-039.5-07

**АДРЕНОКОРТИКАЛЬНЫЙ РАК: КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ
И МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА****О.В. Филиппова, Н.М. Хмельнишкая,**

ГБОУ ДПО «Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования»

Филиппова Ольга Владимировна – e-mail: olgaflippova@yandex.ru

Изучены удаленные карциномы коркового слоя надпочечника восьми больных в возрасте от 19 до 72 лет. У одной больной опухоль носила двусторонний характер. В шести случаях из восьми опухоль выявлена случайно, при обследовании по поводу других заболеваний. В пяти случаях опухоль не проявляла гормональной активности, в трех наблюдался гиперкортицизм, выявленный методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Средний размер аденокортикальных раков составил 7,7 см. Во всех случаях диагностирована капсульная инвазия, сосудистая инвазия отмечена в двух наблюдениях, отдаленные метастазы выявлены в одном случае. При использовании систем van Slooten и Weiss все опухоли расценены как злокачественные. Для комплексной дифференциальной диагностики аденокортикального рака используется иммуногистохимия.

Ключевые слова: аденокортикальный рак, диагностика, иммуногистохимия.

The authors studied the carcinomas of adrenal glands in eight patients aged from 25 to 71 years. The tumor had bilateral character at one patient. The tumor is diagnosed incidentally at examination concerning other diseases in six cases from eight. The tumor didn't show hormonal activity in five cases, the hypercorticism, detected by a method of a high performance liquid chromatography, was observed in three cases. The average size of adrenocortical cancers has made 7,7 sm. The capsular invasion is diagnosed in all cases, the vascular invasion - in two observations, the metastasises are diagnosed in one case. All tumors are regarded as malignant at use of systems van Slooten and Weiss. For complex differential diagnostics of an adrenocortical cancer probably use of an immunohistochemistry.

Key words: adrenal cortical carcinoma, diagnosis, immunohistochemistry.

Частота диагностики опухолей надпочечников с развитием лучевых методов диагностики (ультразвуковое исследование, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография) значительно увеличилась [1, 2]. В некоторых случаях новообразования протекают с характерной клинической картиной, в других – бессимптомно. Клинически бессимптомные опухоли, обнаруженные при исследовании по поводу других заболеваний, часто называемые инциденталомой надпочечника, впервые описаны приблизительно 20 лет назад [1].

Аденокортикальный рак (АКР) составляет 0,05–0,2% всех случаев рака и примерно 3% от всех эндокринных опухолей [3, 4]. Ежегодный уровень заболеваемости от 0,6 до 2 случаев на 1 млн населения [4, 5]. По данным ВОЗ пик заболеваемости АКР приходится на 70-летний возраст, меньший пик – на первые два года жизни [4], а по результатам исследований других авторов опухоль чаще диагностируется в пятом – шестом десятилетии жизни [3]. В некоторых исследованиях количество мужчин и женщин с АКР

одинаково [2], но сообщается и некоторое преобладание количества женщин с соотношением 1,5 к 1 [3, 5]. Распространенность АКР составляет 2% среди случайно выявленных опухолей менее 4 см в диаметре, увеличиваясь до 25% при размерах новообразования более 6 см [6]. В 20% наблюдений аденокортикальный рак диагностируют на этапе развития отдаленных метастазов [7].

Цель исследования: изучение клинико-морфологических особенностей аденокортикального рака.

Материалы и методы

В исследование включены восемь пациентов с оперативно удаленными АКР, у одной из пациенток диагностирована двусторонняя локализация. Все больные оперированы в период с 2005 по 2009 год в стационарах г. Санкт-Петербурга. Отмечено заметное преобладание пациентов женского пола (семь женщин, один мужчина). Возраст пациентов колебался от 19 до 72 лет, с преобладанием пациентов шестой – восьмой декады жизни, средний возраст больных составил 55 лет.

Для систематизированной оценки сведения о пациентах заносились в специально разработанную индивидуальную карту больного, где учитывались жалобы больных, уровни колебания артериального давления, данные лабораторно-инструментальных исследований.

Исследование концентрации калия, натрия и ионизированного кальция в плазме крови выполнено методом ионо-селективного анализа на ионоселективном анализаторе «EasyLyte» Na/K/Ca/pH (США) с запрограммированными нормальными величинами. Определено содержание АКТГ, альдостерона, активности ренина плазмы, кортизола в сыворотке крови и в суточной моче методом иммуноферментного анализа (анализаторы «AxSYM», (Abbott, США); «Brio», Италия) и методом радиоиммунного анализа (анализатор «Strateg», Австрия). Методом высокоэффективной жидкостной хроматографии определяли уровни кортизола, кортизона, кортикостерона, 11-дезоксикортизола, 11-дезоксикортикостерона сыворотки крови, кортизола и кортизона мочи, фракционированных катехоламинов сыворотки крови и мочи, дофамина и ванилилминдальной кислоты.

Всем больным проведено ультразвуковое исследование (УЗИ) и/или компьютерная томография (КТ) надпочечников. УЗИ надпочечников проводилось на ультразвуковом сканере CD-360 фирмы Philips по обычной методике с использованием конвексного датчика частотой 3,5 МГц.

КТ забрюшинного пространства проводилась на спиральном рентгеновском компьютерном томографе «Toscan AVE» фирмы «Philips». Выбраны следующие, стандартные параметры обследования: напряжение – 140 кВ, экспозиция – 225 мА и 1,0 сек. Толщина среза 5 мм, шаг спирали 10 мм, индекс реконструкции 5 мм. КТ-обследование проведено нативно и после внутривенного контрастного усиления 50 мл «Омнипак» 350 mgI/ml: на 70-й секунде, 2-й и 10-й минутах.

Макроскопическое исследование проводилось на архивном (в пяти случаях) и нефиксированном операционном материале (в трех случаях). Оценивались такие макроскопические характеристики, как размер надпочечника, размер опухоли, наличие капсулы опухоли, цвет и консистенция опухоли, наличие включений и кист, состояние неопухолевой ткани надпочечника.

Для гистологического исследования материал фиксировали в 10%-м растворе нейтрального формалина не менее 24 часов с последующей вырезкой фрагментов (не менее пяти, в среднем – семь кусочков) размером 1,5х1,0х1,0 см, проводкой в спиртах возрастающей крепости, заливкой в парафин по общепринятой методике. Срезы толщиной не более 5 микрон окрашивали гематоксилином и эозином.

При гистологическом исследовании опухоли верифицировали в соответствии с международной гистологической классификацией опухолей надпочечника (ВОЗ, 2004) [4].

В опухолях оценивали наличие полиморфизма клеток и ядер, гиперхромии ядер, наличие ядрышек, количество митозов в 10 полях зрения при увеличении х400, наличие некрозов, кальцификатов. Тщательно исследовали капсулу опухоли на предмет инвазии, сосуды за пределами опухоли (наличие опухолевых эмболов), периадреналовую жировую клетчатку. Отмечали наличие или отсутствие отдаленных метастазов (по данным лучевых методов

исследования и/или морфологического исследования операционного материала).

Гистологические особенности адренокортикальных опухолей оценивали по системам van Slooten с соавт. (1985) и Weiss (1989) (таблица).

ТАБЛИЦА.

Система van Slooten et al. (1985) для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных адренокортикальных опухолей

№	Гистологические признаки	Оценка (баллы)
1.	Обширные регрессивные изменения (некроз, кровоизлияния, фиброз, кальцификаты)	5,7
2.	Потеря нормальной структуры	1,6
3.	Ядерная атипия (умеренная/выраженная)	2,1
4.	Ядерная гиперхромия (умеренная/выраженная)	2,6
5.	Ядрышки неправильной формы	4,1
6.	Митотическая активность (≥ 2 в 10 полях зрения при большом увеличении)	9
7.	Сосудистая или капсульная инвазия	3,3

Примечание: гистологический индекс >8 коррелирует с последующим злокачественным поведением.

По системе Weiss (1989) оценивали митотическую активность (более 5 митозов в 50 полях зрения при увеличении 400), наличие атипичных митозов, крупных ядер, большое количество светлых клеток, некрозов, диффузную архитектуру опухоли, капсульную инвазию, синусоидальную инвазию, венозную инвазию. Каждый положительный пункт принимался за единицу. В соответствии с данной системой оценки при сумме баллов более 2 опухоль считалась злокачественной.

Для иммуногистохимического исследования использовали моноклональные антитела к хромогранину А, цитокератинам 8, 18, Ki-67, виментину, ингибину α , мелану-А, поликлональные антитела к протеину S-100, синаптофизину. Рабочие разведения антител подобраны эмпирически. Для цитоплазматических и мембранных маркеров оценивали интенсивность экспрессии: при полном отсутствии экспрессии или экспрессии менее 5% клеток – отрицательная, 5–24% – слабо положительная, 25–74% – умеренно положительная, более 75% – выраженная. Экспрессию Ki-67 оценивали полуколичественным методом: показатель пролиферации Ki-67-положительных ядер в поле зрения микроскопа (увеличение х400) при исследовании 5 полей зрения.

Результаты и их обсуждение

Группу из восьми больных с АКР составили семь женщин в возрасте от 19 до 72 лет и мужчина в возрасте 71 года. Большая часть опухолей (у шести больных) выявлена случайно, при обследовании по поводу других заболеваний (пиелонефрит, желчнокаменная болезнь, гипертоническая болезнь), лишь два пациента обследованы целенаправленно в отношении новообразования надпочечника.

Двое из восьми пациентов не предъявляли никаких жалоб, четверо больных жаловались на боли в боковой области живота и пояснице, трое отмечали повышение артериального давления (АД), двое больных – прогрессирующую потерю веса. При объективном обследовании лишь у одной пациентки с двусторонней локализацией рака

наблюдалось повышение АД, у двух больных АД находилось на верхней границе нормы.

В литературе данные о гормональной активности АКР несколько противоречивы. Так, по данным одних исследователей, у 40% больных опухоль не проявляет гормональной активности, часто обнаруживается случайно, у 60% – диагностируются различные гормональные нарушения: синдром смешанной гормональной продукции (гиперкортицизм и вирилизация), синдром Кушинга, гиперсекреция андрогенов [8]. Группа других исследователей считает, что у 80% пациентов с АКР диагностируются различные эндокринные нарушения – синдром Кушинга изолированный и связанный с вирилизацией [9]. В группе наблюдаемых больных исследование уровня гормонов коркового и мозгового вещества надпочечников в плазме крови и моче у пяти больных не показало отклонений от физиологической нормы. При исследовании методом высокоэффективной жидкостной хроматографии у больной 67 лет с двусторонним АКР отмечено увеличение уровня кортизола плазмы крови до 124,7 нг/мл (норма – 20–90 нг/мл), у пациенток 19 и 42 лет определен повышенный уровень свободного кортизола мочи – 35,2 и 15,8 мкг/сут. соответственно, при норме – 10–15 мкг/сут. У 19-летней больной кроме того наблюдался высокий уровень экскретированного свободного кортизола – 64,3 мкг/сут. (норма – 20–50 мкг/сут.). Уровни калия, натрия и ионизированного кальция крови в плазме крови у всех больных оказались в пределах физиологической нормы.

Двум больным выполнено УЗИ, четверым – КТ, две пациентки обследованы с помощью того и другого метода. Максимальный размер пораженного надпочечника при УЗИ колебался от 4,7 до 10,7 см (средний уровень 6,8 см). Эхогенность образований в двух случаях расценена как гипозоногенная, по одному случаю – гипер- и гетерозоногенная, в двух случаях определялись включения в виде кальцификатов. Максимальный размер на КТ составил от 3,8 до 9,6 см (средний 6,5 см). В четырех случаях из шести на КТ определялась неровность контура, в сравнении с УЗИ – только один случай из четырех. При КТ наличие капсулы опухоли отмечено в пяти случаях, с помощью УЗИ капсула определялась в двух случаях. Полученные данные лучевых методов исследования согласуются с данными других авторов [10].

Клинический диагноз АКР в четырех случаях поставлен до оперативного лечения, в двух случаях диагностирована аденома коркового слоя надпочечника, у двоих больных при диагнозе новообразования надпочечника не был уточнен биологический потенциал.

У шести больных АКР локализовался в правом надпочечнике, у одного пациента – в левом, в одном случае наблюдалось двустороннее поражение. При макроскопическом исследовании максимальный размер опухоли определялся от 5 до 10 см (в среднем 7,7 см), во всех случаях наблюдалось наличие капсулы. На разрезе опухоли представлены узлами плотной консистенции серого или серо-желтого цвета, в восьми опухолях из девяти отмечали наличие включений в виде участков желтого или красного цвета. В одной из опухолей локализовалась киста с гладкими стенками и кровянистым содержимым. Все полученные данные не противоречат результатам исследований других авторов [2, 4, 5].

При микроскопическом исследовании во всех случаях отмечался полиморфизм клеток и ядер, гиперхромия ядер. В четырех новообразованиях определялись кровоизлияния и гиалиноз. Участки миелолипоматоза и кальцификаты отсутствовали во всех восьми адренокортикальных раках.

Во всех случаях наблюдалась капсульная инвазия, сосудистая инвазия отмечена в двух наблюдениях. Микроскопически комплексы опухолевых клеток в окружающей жировой клетчатке выявлены в пяти случаях, отдаленные метастазы диагностированы лишь в одном наблюдении из них.

При оценке по системе van Slooten сумма баллов составила от 15,3 до 28,4 (в среднем – 22,9). По системе Weiss минимальная сумма баллов составила 3, максимальная – 9, при среднем значении – 4,8. Эти значения позволили расценить новообразования коркового слоя надпочечника как злокачественные.

Комплекс иммуногистохимических маркеров может использоваться для дифференцировки АКР от метастазов и опухолей мозгового и коркового слоев. В одном из восьми случаев для дифференциальной диагностики использован иммуногистохимический метод. У больной Д., 19 лет, месяц назад случайно при УЗИ выявлено образование правого надпочечника 6,5х5,7 см в капсуле, с неровными четкими контурами. Для уточнения локализации и характеристик опухоли выполнена КТ, которая подтвердила наличие образования правого надпочечника размерами 79х48х42 мм неправильной многоузловой формы, неоднородной структуры с обширными участками некроза и неровной поверхностью.

Исследование ионного состава сыворотки крови отклонений от нормы не выявило. Благодаря использованию высокоэффективной жидкостной хроматографии выявлено незначительное увеличение экскретированного свободного кортизола и кортизола. Уровень минералокортикоидов и гормонов мозгового слоя надпочечника и их метаболитов в сыворотке крови не превышал допустимых значений.

Учитывая данные лабораторно-инструментальных исследований, поставлен клинический предоперационный диагноз: гормонально неактивная опухоль надпочечника, без уточнения ее локализации (мозговой или корковый слой надпочечника) и биологического поведения, больной выполнена правосторонняя адреналэктомия.

Операционный материал общим размером 8,5х5х4,5 см с крупнобугристой поверхностью, на разрезе представлял собой три узла диаметрами 2,5, 3,0 и 5,0 см, которые отграничивались друг от друга беловатыми волокнистыми капсулами. Узлы меньшего диаметра эластичной консистенции, серо-розового цвета на разрезе, самый крупный узел отличался более плотной консистенцией и пестрой картиной – на сероватом фоне отмечались участки красного и желтоватого цвета.

Гистологически все три узла представляли собой опухоль, состоящую из гнезд полигональных клеток небольшого размера, с участками трабекулярного строения. В эозинофильной цитоплазме клеток эксцентрично располагались гиперхромные полиморфные ядра. В одном поле зрения микроскопа при увеличении х400 наблюдалось до трех митозов. Отмечались инвазия капсулы, участки

некроза и кровоизлияний. На основании гистологического строения опухоли поставлен диагноз аденокортикального рака с инвазией капсулы и наличием участков некрозов.

Для подтверждения диагноза выполнено иммунофенотипирование опухоли. Панель иммуногистохимических маркеров включала в себя антитела к цитокератинам 8 и 18, ингибину, мелану-А, виментину, синаптофизину, хромогранину А и Ki-67. Экспрессия ингибина и мелана-А в цитоплазме клеток расценена как умеренно выраженная, экспрессия виментина – выраженная, экспрессия цитокератинов 8 и 18 – отрицательная, что не противоречит данным других исследователей [11]. Отсутствие окрашивания при реакции с маркерами нейроэндокринных клеток хромогранинном А и синаптофизинном исключило наличие опухоли мозгового слоя [4]. Наблюдалась высокая пролиферативная активность опухоли – Ki-67 экспрессировался примерно в 10% ядер опухоли. Считается, что высокая пролиферативная активность связана с более агрессивным поведением, опухоли с митотической активностью более 20 в 50 полях зрения или индексом Ki-67 более 3% быстрее метастазируют, но никакой корреляции с выживанием не выявлено [12].

Заключение

Диагностика аденокортикального рака требует комплексной клинично-морфологической оценки с использованием современных методов исследования. Оценка лабораторно-инструментальных данных может привести к гиподиагностике аденокортикального рака, который может протекать без гормональной активности, а гиперсекреция половых гормонов не всегда исследуется. Использование морфологического исследования с приме-

нением систем оценок van Slooten и Weiss, иммуногистохимического фенотипирования позволяет провести качественную диагностику и дифференцировать карциномы коркового слоя от других опухолей надпочечника и его метастатических поражений.



ЛИТЕРАТУРА

1. Young Jr. W.F. Clinical practice. The incidentally discovered adrenal mass. *Engl. J. Med.* 2007. V. 356. № 6. P. 601-610.
2. Мишнёв О.Д., Щёголев А.И. Патологическая анатомия опухолей надпочечников. М.: Изд-во РГМУ, 2005. 88 с.
3. Brennan M. Adrenocortical Carcinoma. *CA Cancer J. Clin.* 1987. V. 37. № 6. P. 348-365.
4. Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs / Edited by R.A. De Jellis, R.V. Lloyd, P.U. Heitz. Lion: IARS Press. 2004. 322 p.
5. Lack E.E. Tumors of the adrenal gland and extra-adrenal paraganglia (Third Series Fascicle 19). Armed Forces Institute of Pathology, Washington. 1997. 468 p.
6. Grumbach M. et al. Management of the clinically inapparent adrenal mass ("incidentaloma"). *Ann. Intern. Med.* 2003. V. 138. № 5. P. 424-429.
7. Ветшев С.П., Полуниев Г.В., Сотникова В.А. Диагностика и лечение первичного гиперальдостеронизма. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2004. № 3. С. 61-69.
8. Бельцевич Д.Г., Кузнецов Н.С., Ванушко В.Э. Аденокортикальный рак // *Эндокринная хирургия.* 2009. № 1 (4). С. 14-16.
9. Gicquel C. et al. Adrenocortical carcinoma. *Annals of Oncology.* 1997. V. 8. № 5. P. 423-427.
10. Котельникова Л.П., Каменева О.С., Дмитриева А.М. Компьютерная томография в дифференциальной диагностике инциденталом надпочечников. *Современные проблемы науки и образования.* 2008. № 6. С. 129-133.
11. DeLellis R.A., Shin S.J. Immunohistochemical characteristics of adrenocortical carcinoma: an overview. *Acta Histochem. Cytochem.* 2003. V. 36. № 4. P. 293-298.
12. McNicol A.M. Lesions of the adrenal cortex. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2008. V. 132. № 8. P. 1263-1271.