

Случай развития адренокортикальной аденомы у 14-летнего мальчика

Н.Г. Ускова¹, И.С. Клецкая², Т.В. Шаманская¹, Д.Ю. Качанов¹, Г.В. Терещенко¹, Е.В. Феоктистова¹, А.Б. Сугак¹,
Т.В. Басалай¹, Ю.Н. Ликарь¹, Е.В. Райкина¹, И.В. Мерсиянова¹, С.Р. Варфоломеева¹

¹ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1;

²ФГБУ РДКБ Минздрава России; Россия, 119571, Москва, Ленинский просп., 117

Контактные данные: Ирина Семеновна Клецкая ikletskaia@gmail.com

A case of adrenal cortical adenoma in 14-year-old boy

N.G. Uskova¹, I.S. Kletskaia², T.V. Shamanskaya¹, D.Yu. Kachanov¹, G.V. Tereshchenko¹, E.V. Feoktistova¹, A.B. Sugak¹,
T.V. Basalay¹, Yu.N. Likar¹, E.V. Raykina¹, I.V. Mersyanova¹, S.R. Varfolomeeva¹

¹Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitriy Rogachev,
Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia;

²Russian Children's Clinical Hospital, Ministry of Health of Russia; 117 Leninskiy Prosp., Moscow, 117997, Russia

Описание случая

Пациент (мальчик), 14 лет, при проведении планового диспансерного осмотра по данным ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости было выявлено образование правого надпочечника размерами до 3 см. Какой-либо клинической симптоматики не наблюдалось. При поступлении жалоб на самочувствие не было.

В отделении было проведено обследование, направленное на уточнение анатомической локализации и характера образования, оценку распространенности процесса и выявление наличия дополнительных клинических симптомов, на которые родители могли не обратить внимания.

УЗИ выявило образование в области правого надпочечника с четкими контурами, тонкой эхогенной капсулой, неправильной формы, неоднородной структуры, слабо васкуляризированное, размерами 40 × 24 × 32 мм. Компьютерная томография (КТ) подтвердила наличие образования с активным неоднородным накоплением контраста (при сравнении в динамике проведенных исследований, выполненных с интервалом в 3 мес, роста опухоли отмечено не было), инвазии в окружающие ткани и увеличения регионарных лимфатических узлов; отдаленных метастазов выявлено не было (рис. 1). Мониторинг артериального давления, эндокринологический осмотр и исследование гормонального статуса (тиреотропный гормон, тироксин, аденокортикотропный гормон (АКТГ), ренин, кортизол) патологию не выявили. Показатели нейронспецифической енолазы, лактатдегидрогеназы, ферритина оставались в пределах возрастных значений.

Дополнительно была выполнена сцинтиграфия с метатйодбензилгуанидином, которая показала наличие очагового накопления радиофармпрепарата низкой интенсивности в проекции образования правого надпочечника,

которое не было выявлено на планарных снимках, однако документировалось при выполнении однофотонной эмиссионной КТ (ОФЭКТ).

Суммируя лабораторные данные и результаты визуализационных методов исследования, учитывая возраст ребенка и локализацию образования, был проведен дифференциальный диагноз между опухолями коры надпочечника (аденокортикальными опухолями) и нейрогенными опухолями. Учитывая тот факт, что низкая метаболическая активность опухоли надпочечника не могла являться убедительным доказательством нейрогенной природы образования, было принято решение о выборе открытого хирургического доступа. Оперативное вмешательство было выполнено в объеме лапаротомии, туморадреналэктомии справа с биопсией регионарного (паракавального) лимфатического узла, выявленного во время операции.

Гистологическое исследование показало наличие ткани надпочечника с исходящей из него узловой опухолью. Неопластическая ткань преимущественно трабекулярно-гнездного строения, встречались также псевдожелезистые и альвеолярные структуры и поля с выраженным миксоматозом (рис. 2). Элементы опухоли среднего раз-



Рис. 1. КТ брюшной полости с внутривенным болюсным контрастным усилением: а — нативное исследование — забрюшинно в области правого надпочечника выявляется мягкотканое образование однородной структуры с четкими ровными контурами; б, в — артериальная фаза исследования — отмечается выраженное неравномерное накопление контрастного вещества тканями образования

мера, полигональной формы, с эозинофильной (в части клеток — оптически пустой или вакуолизированной) цитоплазмой (рис. 3 и 4). Ядра относительно монотипные, округлой или овоидной формы, с крупноглыбчатым хро-

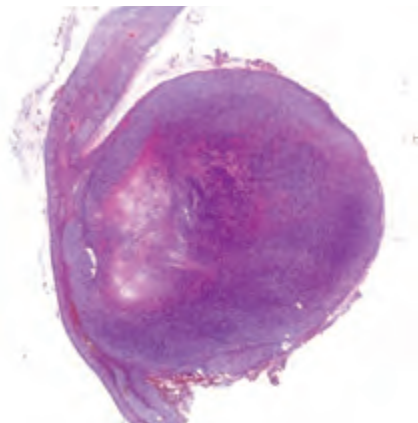


Рис. 2. Исходящая из надпочечника узловатая опухоль с очаговым миксоматозом. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 10$

матином и одним базофильным ядрышком. Строма была представлена тонкими фиброваскулярными септами. Митотическая активность не определялась. Признаки сосудистой инвазии отсутствовали, капсула была интактна на всем протяжении. В исследованных лимфатических узлах признаки метастатического поражения отсутствовали.

Было выполнено иммуногистохимическое исследование с антителами к *Inhibin*, *MelanA*, *Pancytokeratin*, *CK18*, *CK19*, *SMA*, *S100*, *Synaptophysin*, *ChromograninA*, *Ki-67*. Выявлена фокальная экспрессия опухолевыми клетками *MelanA* (рис. 5), *Synaptophysin*, реакция с остальными антителами негативная. Уровень пролиферативной активности по экспрессии *Ki-67* составил 5–7 % (рис. 6).

Гистологическое заключение: адренокортикальная аденома (по 0 баллов по шкалам L.M. Weiss, H. van Slooten

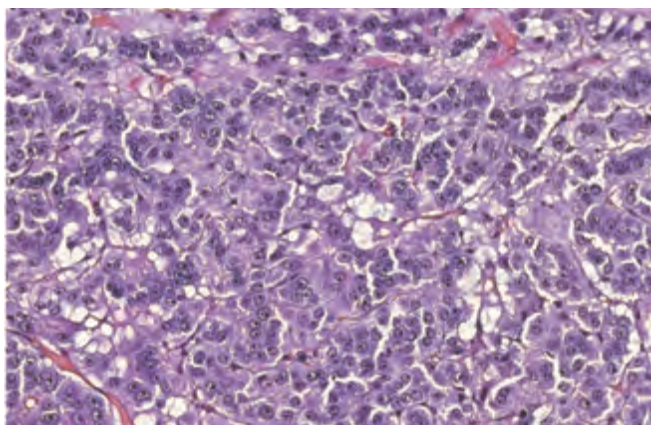


Рис. 3. Ткань опухоли трабекулярно-гнездового строения, клетки среднего размера, с эозинофильной, местами вакуолизированной цитоплазмой. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$

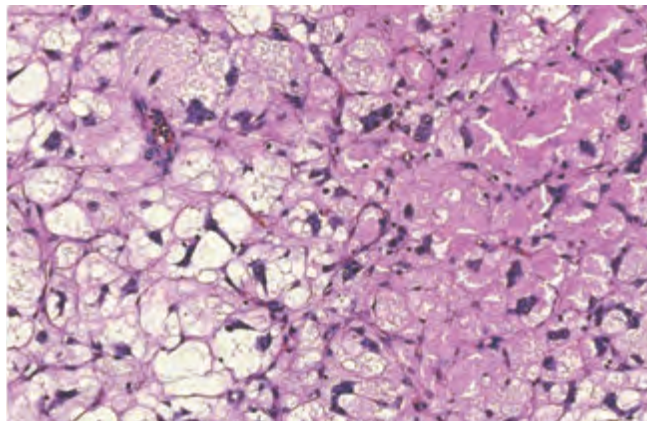


Рис. 4. Неопластические клетки с обильной оптически пустой или вакуолизированной цитоплазмой. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$

et al. и J.A. Wienike *et al.*). Код по Международной классификации онкологических заболеваний (ICD-O) — 8370/0.

Таким образом, был установлен диагноз «адренокортикальная аденома справа». С учетом гистологического диагноза было выполнено исследование, направленное на поиск мутаций гена *p53* методом прямого секвенирования по Сэнгеру. Мутации не обнаружены. Ребенок оставлен под динамическим наблюдением.

Обсуждение

Представленный клинический случай демонстрирует один из вариантов адренокортикальных опухолей у детей, которые являются крайне редкими (0,2 % всех педиатрических опухолей) [1]. Отмечено 2 пика заболеваемости: первые 5 лет жизни и значительно реже — подростковый возраст [2]. Клиническая картина обусловлена типом опухоли: от бессимптомного течения и выявления опухоли как случайной находки или пальпируемого образования в брюшной полости до клинических проявлений эндокринологического характера (вирилизация, изолированный синдром Ку-

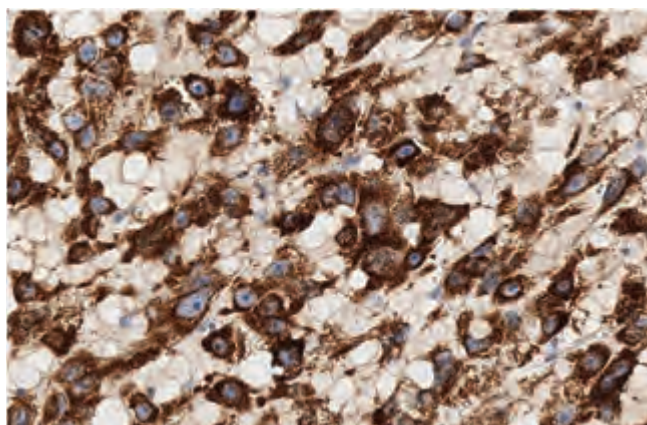


Рис. 5. Иммуногистохимическое исследование: экспрессия *MelanA* в клетках опухоли, $\times 400$

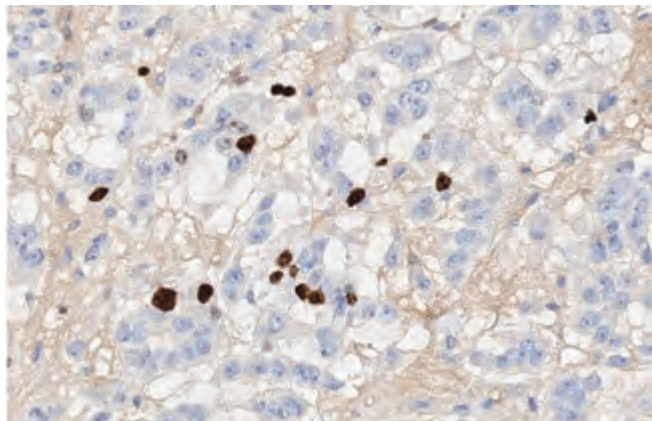


Рис. 6. Иммуногистохимическое исследование: уровень пролиферативной активности по экспрессии Ki-67 5–7 % (низкий), $\times 400$

Таблица 1. Гистологические критерии по шкале L.M. Weiss

№ п/п	Гистологический критерий
1	Высокое ядерно-цитоплазматическое отношение
2	Более 5 митозов в 50 полях зрения при увеличении $\times 400$
3	Наличие атипичных митозов
4	Менее 25 % опухоли представлено светлыми клетками
5	Диффузный паттерн (более 33 % опухоли)
6	Наличие некрозов
7	Инвазия вен (в стенке сосуда есть мышечный слой)
8	Инвазия синусоидов (в стенке сосуда нет мышечного слоя)
9	Инвазия капсулы

Примечание. Наличие 3 и более критериев коррелирует со злокачественностью.

Таблица 2. Гистологические критерии по шкале H. van Slooten et al.

№ п/п	Гистологический критерий	Взвешенное значение
1	Распространенные регрессивные изменения (некроз, кровоизлияния, фиброз, обезызвление)	5,7
2	Потеря нормальной структуры	1,6
3	Ядерная атипия (умеренная/значительная)	2,1
4	Гиперхромия ядер (умеренная/значительная)	2,6
5	Аномальные ядрышки	4,1
6	Митотическая активность (2 митоза и более в 10 полях зрения при увеличении $\times 400$)	9,0
7	Инвазия сосудов или капсулы	3,3

Примечание. Сумма баллов более 8 коррелирует со злокачественностью.

шинга), артериальной гипертензии, вплоть до развития гипертонического криза. Гормонально неактивные опухоли встречаются реже (менее 10 %) и, как правило, у детей старшего возраста [3]. Дооперационное обследование должно включать методы визуализации (УЗИ, магнитно-резонансную томографию, КТ), которые необходимо использовать для анатомической характеристики образования, оценки его распространенности, подтверждения наличия/отсутствия отдаленных метастазов, а также оценку гормонального профиля и консультацию эндокринолога, контроль артериального давления.

При выявлении адренокортикальной опухоли рекомендовано выполнение лапаротомии и полное удаление образования без нарушения целостности капсулы. Следует избегать толстоигольной биопсии из-за угрозы разрыва опухоли [4]. Лапароскопия также связана с высоким риском разрыва опухоли и формированием перитонеального канцероматоза. Таким образом, открытая адреналэктомия является стандартом лечения [5].

Дифференциальный диагноз между доброкачественными и злокачественными адренокортикальными опухолями затруднителен. Ни один гистологический показатель изолированно не может свидетельствовать о злокачественности адренокортикальных опухолей. Для определения их злокачественного потенциала были разработаны многочисленные комплексные системы оценки, наиболее популярные из них представлены в табл. 1–3 [6].

Применение описанных в табл. 1–3 критериев для определения злокачественности опухолей коры надпочечников у детей ограничено. При их использовании более 90 % педиатрических адренокортикальных опухолей интерпретируются как злокачественные, несмотря на то, что клинически они протекают благоприятно чаще, чем аналогичные образования у взрослых [7]. В связи с этим J.A.Wienike et al. (Armed Forces Institute of Pathology, USA — Институт патологии Вооруженных сил, США) разработали особую систему оценки злокачественного потенциала адренокортикальных опухолей у детей (табл. 4) [2]. В ее основе лежат как гистологические, так и макроскопические характеристики опухоли.

У пациентов с адренокортикальными опухолями показана высокая частота ассоциации с герминальными мутациями в гене *p53*. Частота выявления этих мутаций у данной категории больных может достигать 50 % [8]. В рамках современных рекомендаций по выявлению генетических синдромов, предрасполагающих к развитию злокачественных образований у детей, всем пациентам с адренокортикальными опухолями показано проведение исследования для исключения герминальных мутаций в гене *p53*. Данное правило может быть распространено и на пациентов детского возраста с доброкачественными вариантами опухолей коры надпочечников.

Таблица 3. Критерии по шкале A.J. Hough et al.

Критерий	Значение
<i>Гистологический критерий</i>	
Диффузный паттерн роста	0,92
Инвазия сосудов	0,92
Некроз опухолевых клеток	0,69
Фиброзные перегородки	1,00
Инвазия капсулы	0,37
Митотическая активность (1 митоз в 10 полях зрения при увеличении $\times 400$)	0,60
Плеоморфизм (умеренный/высокий)	0,39
<i>Негистологический критерий</i>	
Масса опухоли более 100 г	0,60
Почечная экскреция 17-кетостероидов (10 мг/г креатинина в течение 24 ч)	0,50
Ответ на провокационную пробу с АКТГ (после внутривенного введения 50 мг АКТГ концентрация 17-гидроксистероидов возрастает вдвое)	0,42
Синдром Кушинга с вирилизацией (изолированная вирилизация или без клинических проявлений)	0,42
Потеря веса (5 кг за 3 мес)	2,00

Примечание. Средний гистологический показатель для злокачественных опухолей составляет 2,91; образований с неопределенным злокачественным потенциалом — 1,00; доброкачественных опухолей — 0,17.

Таблица 4. Система оценки, разработанная J.A. Wienike et al.

№ п/п	Критерий
1	Масса опухоли более 400 г
2	Размеры опухоли более 10,5 см
3	Локальная инвазия и/или распространение в прилежащие органы
4	Инвазия полых вен
5	Инвазия вен
6	Инвазия капсулы
7	Наличие опухолевого некроза
8	Более 15 митозов в 20 полях зрения при увеличении $\times 400$
9	Присутствие атипичных митозов

Примечание. Наличие 0–2 критериев — доброкачественная опухоль, благоприятный прогноз; 3 критериев — неопределенный злокачественный потенциал; более 3 критериев — злокачественная опухоль, неблагоприятный прогноз.

ЛИТЕРАТУРА

- Bernstein L., Gurney J.G. Carcinomas and other malignant epithelial neoplasms. In: Ries L.A.G., Smith M.A., Gurney J.G. et al. (eds.). Cancer and survival among children and adolescents: United States SEER program 1975–1995. National Cancer Institute, SEER Program, Bethesda, 1999. Pp. 139–147.
- Wienike J.A., Thompson L.D., Heffess C.S. Adrenal cortical neoplasms in the pediatric population: A clinicopathologic and immunophenotype analysis of 83 patients. Am J Surg Pathol 2003;27(7):867–81.
- Ciftci A.O., Senocak M.E., Tanyel F.C., Buyukpamukcu N. Adrenocortical tumors in children. J Pediatr Surg 2001; 36(4):549–54.
- Kardar A.H. Rupture of adrenal carcinoma after biopsy. J Urol 2011;166(3):984.
- Gonzalez R.J., Shapiro S., Sarlis N. et al. Laparoscopic resection of adrenal cortical carcinoma: a cautionary note. Surgery 2005;138(6):1078–86.
- World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of endocrine organs. Lyon: IARC Press, 2004. Pp. 139–142.
- Dehnerand L.P., Hill D.A. Adrenal cortical neoplasms in children: why so many carcinomas and yet so many survivors? Pediatr Dev Pathol 2000;12(4):284–91.
- Wasserman J.D., Novokmet A., Eichler-Jonsson C. et al. Prevalence and functional consequence of TP53 mutations in pediatric adrenocortical carcinoma: a children's oncology group study. J Clin Oncol 2015;33(6):602–9.