

МЕТАСТАТИЧЕСКОЕ ПОРАЖЕНИЕ НАДПОЧЕЧНИКОВ. ОПЫТ НМИЦ ЭНДОКРИНОЛОГИИ



© Н.В. Пачуашвили^{1*}, А.А. Рослякова², Э.Э. Порубаева², Д.Г. Бельцевич², А.Н. Гадзыра², Н.А. Дрогалов², А.А. Лазарева², Л.С. Урсова²

¹Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

²Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Дифференциальная диагностика между доброкачественными, первичными и вторичными злокачественными опухолями является критической проблемой в клиническом лечении опухолей надпочечников, особенно у пациентов с изолированными поражениями надпочечников. В большинстве случаев правильный диагноз удается установить микроскопически при стандартной окраске гематоксилином и эозином. Однако бывают случаи, когда почти невозможно отличить метастаз от первичного рака надпочечников, поэтому для постановки диагноза требуется проведение иммуногистохимического исследования.

В данной статье приводится пять уникальных наблюдений вторичных опухолей надпочечников, которые были диагностированы нами в текущем операционном материале: метастаз светлоклеточного почечно-клеточного рака, фолликулярного варианта папиллярного рака щитовидной железы, метастаз ороговевающей плоскоклеточной карциномы шейки матки, лимфоэпителиомоподобной карциномы мочевого пузыря, а также злокачественной мезотелиомы. Учитывая крайнюю редкость представленных наблюдений, приводим анализ данных литературы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: метастазы; надпочечники; иммуногистохимическое исследование.

METASTATIC LESIONS OF THE ADRENAL GLANDS. THE EXPERIENCE OF ENDOCRINOLOGY RESEARCH CENTER

© Nano V. Pachuashvili^{1*}, Anna A. Roslyakova², Erika E. Porubayeva², Dmitry G. Beltsevich², Alexander N. Gadzyra², Nikolay A. Drogalov², Anna A. Lazareva², Liliya S. Urusova²

¹Institute of Clinical Morphology and Digital Pathology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

²Endocrinology Research Center, Moscow, Russia

Differentiation between benign, primary and secondary malignant tumors is a critical problem in the clinical treatment of adrenal tumors, especially in patients with isolated adrenal lesions. In most cases, the correct diagnosis can be established microscopically with standard staining with hematoxylin and eosin. However, there are cases when it is almost impossible to distinguish metastasis from primary adrenal cancer, so an accurate diagnosis requires an immunohistochemical examination. This article presents five unique observations of secondary adrenal tumors that were diagnosed by us in the current surgical material: metastasis of clear cell renal cell carcinoma, follicular variant of papillary thyroid cancer, metastasis of keratinizing squamous cell carcinoma of the cervix, lymphoepithelioma-like carcinoma of the bladder, as well as malignant mesothelioma. Taking into account the extreme rarity of the presented observations, we present an analysis of the literature data.

KEYWORDS: metastases; adrenal glands; immunohistochemical examination.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Опухоли надпочечников размером 1 см и более в диаметре обнаруживают приблизительно у 1% населения. Большинство инциденталом надпочечников являются доброкачественными функционально неактивными аденомами, однако могут обнаруживаться и злокачественные новообразования [1].

Значительный рост заболеваемости и трудности дифференциальной диагностики опухолей надпочечников обуславливают повышенный интерес к данной патологии. Надпочечники являются распространенным местом метастазирования некоторых злокачественных новообразований из-за богатого синусоидального кро-

воснабжения [2]. Согласно данным серий аутопсий установлено, что вторичное поражение надпочечника при наличии онкологического анамнеза обнаруживается в 32–73% случаев [3].

Из-за значительных различий в лечебной тактике принципиально важными являются диагностика и дифференцирование метастатического процесса от первичных опухолей надпочечников.

Цель данного исследования — в клинико-морфологическом анализе уникальных случаев обнаружения метастатического поражения надпочечников, которые были диагностированы в Национальном медицинском исследовательском центре эндокринологии Минздрава России за 7-летний период наблюдения с 2015 по 2022 гг.



КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ №1

Пациентка И., 63 года. В анамнезе левосторонняя нефрэктомия по поводу светлоклеточного рака почки, pT3aN0Mx, выполненная осенью 2020 г. Тогда же впервые было выявлено образование в проекции правого надпочечника размерами 42×26×41 мм, с высокой нативной плотностью.

По данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) в марте 2022 г. выявлена отрицательная динамика в виде увеличения размеров опухоли правого надпочечника до 62×69×49 мм, с высокой нативной плотностью +30...+40 HU, плотностью по фазам сканирования 100–105–60 HU, коэффициент относительного вымывания — 42,8%, абсолютного — 69%. По результатам лабораторного обследования данных в пользу гормональной активности не получено: 1) в суточной моче, собранной с консервантом, метанефрин — 218,4 мкг/сут (25–312), норметанефрин — 443,4 мкг/сут (35–445); 2) альдостерон — 102,51 пмоль/л (70,9–980), ренин — 10,12 МЕ/л (2,8–39,9), калий — 4,77 ммоль/л; 3) АКТГ базальный — 1,11 пмоль/л (1,6–13,9), кортизол в ходе ночного подавляющего теста с 1 мг дексаметазона — 12,0 нмоль/л (менее 50). По данным позитронно-эмиссионной томографии с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ) всего тела с 18F-фтордезоксиглюкозой (18F-ФДГ) отмечается фоновая метаболическая активность образования правого надпочечника, вторично поражения других органов и систем не выявлено. Заключение: Образование правого надпочечника (злокачественного КТ-фенотипа; адренокортикальный рак? метастаз? феохромоцитома?).

Учитывая высокий злокачественный потенциал образования в проекции правого надпочечника, выполнено хирургическое лечение в объеме правосторонней адреналэктомии с опухолью. При ревизии правый надпочечник представлен опухолевидным образованием размером до 6 см в диаметре сероватого цвета, обильно васкуляризованным.

По результатам патолого-анатомического исследования надпочечник с опухолью и жировой клетчаткой

размерами 90×45×50 мм. На разрезе к надпочечнику прилежит опухоль дряблой консистенции пестрого вида с желтовато-сероватыми, белесыми и бурными участками. В центре полупрозрачный желтоватый участок, по периферии имеется кистозная полость, опухоль размерами 5,5 см в наибольшем измерении, с четкими ровными контурами, окружена тонкой капсулой (рис. 1а). Гистологическое исследование: в надпочечнике неравномерной толщины с относительно сохранными слоями коркового вещества и мозговым веществом наблюдается рост опухоли из крупных полиморфных светлых клеток альвеолярного строения с очагами кистозной дегенерации, свежих и старых кровоизлияний (рис. 1б). Результаты иммуногистохимического (ИГХ) исследования: клетки опухоли не экспрессируют SF-1, Melan A, Inhibin A и Chromogranin A. Отмечается выраженная положительная реакция на PAX2, цитокератины (CK 8/18), RCC, CD10 и виментин. С учетом клинико-anamнестических данных опухолевый рост можно интерпретировать как метастаз светлоклеточного почечно-клеточного рака (ПКР) в надпочечник.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ №2

Пациентка П., 66 лет. Из анамнеза известно, что более 20 лет назад была оперирована по поводу высокодифференцированного папиллярного рака щитовидной железы (ПРЩЖ) в объеме тиреоидэктомии.

В 2015 г. при проведении МСКТ органов грудной клетки по поводу пневмонии выявлено очаговое поражение нижней доли левого легкого, произведена атипичная резекция нижней доли левого легкого в связи с подозрением на метастатическое поражение. По результатам патологоанатомического исследования операционного материала верифицирован метастаз высокодифференцированного рака щитовидной железы в ткани легкого.

Получила 4 курса радиойодтерапии (последний в августе 2019 г., 6 Гбк). На посттерапевтической скintiграфии с технецием-99м-пертехнетатом с ОФЭКТ-КТ — верхнемедиастинальный лимфоузел максимальным размером до 1 см, требующий дифференцировки. Других признаков структурной прогрессии не выявлено.



Рисунок 1а. Макропрепарат надпочечника с метастазом светлоклеточного почечно-клеточного рака диаметром 5,5 см.

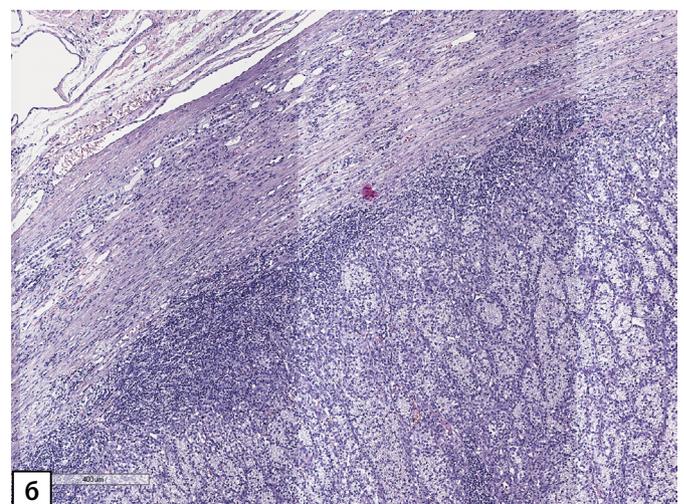


Рисунок 1б. Метастаз светлоклеточного почечно-клеточного рака в надпочечник. Опухоль представлена крупными полиморфными светлыми клетками альвеолярного строения с очагами кистозной дегенерации. Ув. ×100. Окраска гематоксилином и эозином.

По данным ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ в режиме «все тело» в 2020 г. впервые определяется появление гиперваскулярного образования с гиперфиксацией радиофармпрепарата примерными размерами 31×21 мм, уровень максимального стандартизированного накопления радиофармпрепарата (SUVmax) — 5,73, в проекции правого надпочечника. Данных в пользу других гиперметаболических образований не получено. С учетом высоких цифр тиреоглобулина крови — 405,9 пг/мл и отсутствия других очагов, подозрительных в отношении вторичного поражения, заподозрен солитарный метастаз ПРЩЖ в правый надпочечник. По результатам обследования данных в пользу гормональной активности не получено: 1) в суточной моче, собранной с консервантом, метанефрин — 130,8 мкг/сут (25–312), норметанефрин — 342 мкг/сут (35–445); 2) альдостерон — 112,51 пмоль/л (70,9–980), ренин — 12,3 МЕ/л (2,8–39,9), калий — 4,77 ммоль/л; 3) АКТГ базальный — 7,4 пмоль/л (1,6–13,9), кортизол в ходе ночного подавляющего теста с 1 мг дексаметазона — 42,0 нмоль/л (менее 50).

Пациентке был выставлен основной диагноз: гормонально-неактивное образование правого надпочечника с высоким злокачественным потенциалом. В связи с этим проведена лапароскопическая правосторонняя адре-

налектомия с опухолью. Интраоперационно выявлено, что надпочечник содержит опухоль темно-вишневого цвета диаметром 3,5 см.

По результатам патолого-анатомического исследования в постоперационном материале обнаружен метастаз фолликулярного варианта ПРЩЖ (рис. 2а, 2б). При ИГХ-исследовании клетки опухоли экспрессируют тиреоглобулин (рис. 2в) и TTF1 (рис. 2г), не экспрессируют напсин А. Индекс пролиферации Ki67 составляет около 7%. Послеоперационный уровень ТТГ, определенный через 6 мес после оперативного вмешательства, составил 1,4 пг/мл.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ №3

Пациентка Г., 65 лет, с установленным диагнозом рака шейки матки, pT2bNxM0. Получила комбинированную терапию: 2015 г. — сочетанное лучевое лечение на фоне химиотерапии Фтора-фур, 2019 г. — торакоскопическая резекция верхней и нижней долей правого легкого по поводу mts, 2020 г. — стереотаксическая дистанционная лучевая терапия рецидива заболевания в области корня правого легкого.

При очередном динамическом обследовании по данным ПЭТ/КТ всего тела с 18F-ФДГ от 07.12.2021

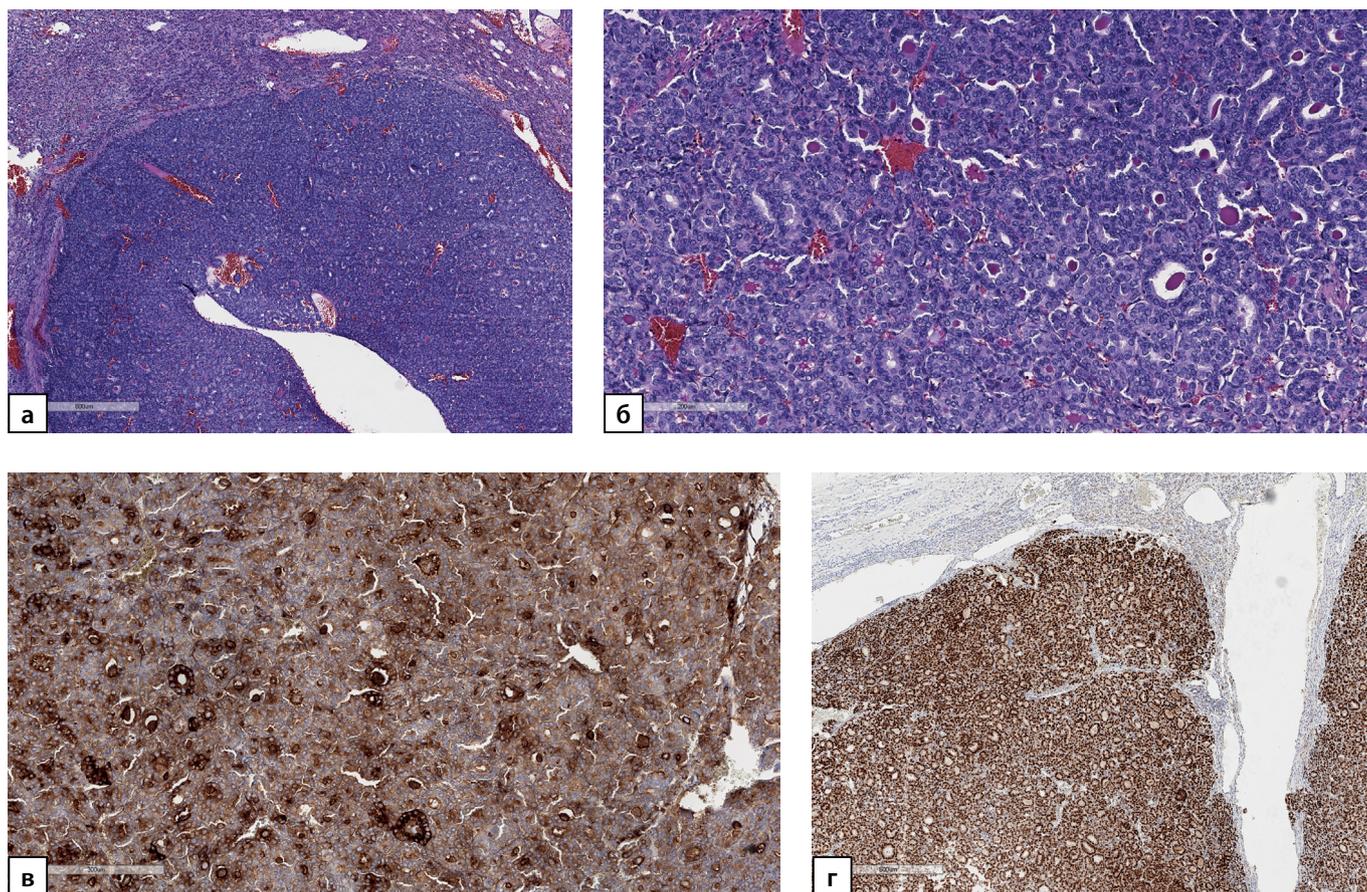


Рисунок 2а. Метастаз фолликулярного варианта папиллярного рака щитовидной железы в надпочечник. Ув. ×100. Окраска гематоксилином и эозином.

Рисунок 2б. Метастаз фолликулярного варианта папиллярного рака щитовидной железы в надпочечник. Опухоль представлена фолликулами разного размера, выстланными клетками с большими неправильными тесно расположенными ядрами. Ув. ×200. Окраска гематоксилином и эозином.

Рисунок 2в. Метастаз фолликулярного варианта папиллярного рака щитовидной железы в надпочечник. Экспрессия тиреоглобулина опухолевыми клетками. Ув. ×200. ИГХ-реакция с антителом к тиреоглобулину.

Рисунок 2г. Метастаз фолликулярного варианта папиллярного рака щитовидной железы в надпочечник. Позитивное окрашивание опухолевых клеток в реакции с антителом к TTF1. Ув. ×100. ИГХ-реакция с антителом к TTF1.

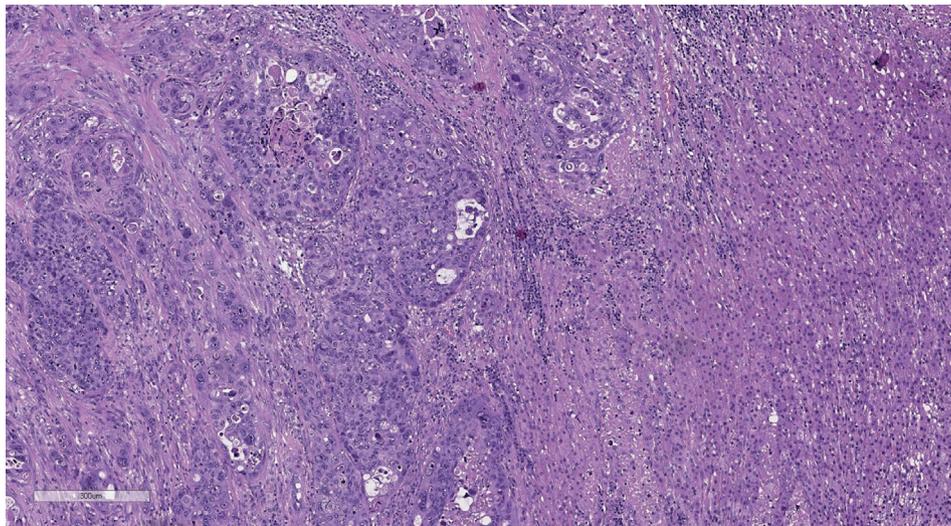


Рисунок 3. Метастаз ороговевающей плоскоклеточной карциномы шейки матки в надпочечник. Опухоль представлена ороговевающим плоским эпителием с большим количеством патологических митозов и обширными очагами некроза. Ув. $\times 100$. Окраска гематоксилином и эозином.

выявлена картина объемного образования в проекции правого надпочечника размерами 38×22 мм, с высоким захватом радиофармпрепарата, иных очагов гиперметаболизма не выявлено. По результатам МСКТ от 10.01.2022 в проекции правого надпочечника определяется объемное образование размерами 45×24 мм, высокой нативной плотности +20...+45 HU. Отмечается неравномерное накопление контрастного препарата, преимущественно в периферических отделах. На протяжении 17 мм наружный контур образования интимно прилежит к правой доле печени, четкой границы между ними не отмечается. По результатам лабораторного обследования 12.2021–01.2022 альдостерон — 283 пг/мл (25,2–392), ренин — 16,1 мкМЕ/мл (4,4–46,1), кортизол (утро) — 399 нмоль/л (101–535), в суточной моче, собранной с консервантом, метанефрин общий — 71,68 мкг/сут (18–277), норметанефрин общий — 198,8 мкг/сут (42–423). Наличие артериальной гипертензии отрицает. Таким образом, у пациентки с отягощенным онкологическим анамнезом выявлено солитарное образование в проекции правого надпочечника с высоким злокачественным потенциалом.

Интраоперационно при ревизии правый надпочечник у верхнего полюса почки желтоватого цвета, в латеральной ножке надпочечника определяется опухолевидное образование до 4,5 см в диаметре. Выполнена лапароскопическая правосторонняя адреналэктомия с опухолью.

Результаты патолого-анатомического исследования: в ткани надпочечника определяется новообразование, представленное ороговевающим плоским эпителием с большим количеством митозов, в том числе и патологических, обширными очагами некроза и с наличием комедонекрозов, распространением за пределы надпочечника в прилежащую жировую клетчатку (рис. 3). При ИГХ-исследовании отмечается отсутствие экспрессии SF-1, Melan A, Inhibin A и Chromogranin A. Положительная реакция на CK5/6, p63. С учетом клинико-анамнестических данных и морфологической картины опухоль является метастазом ороговевающей плоскоклеточной карциномы шейки матки в надпочечник.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ №4

Пациент Т., 65 лет. Из анамнеза известно, что в 2011 г. оперирован в объеме трансуретральной резекции по поводу опухоли мочевого пузыря; по результатам патолого-анатомического исследования операционного материала верифицирован папиллярный переходноклеточный рак низкой степени злокачественности, без инвазии в подслизистый слой, pT1aN0M0. Принимая во внимание наличие онкологического заболевания в анамнезе, с 2011 г. находится на диспансерном учете.

При очередном обследовании в 2015 г. по данным МСКТ выявлено объемное образование в проекции правого надпочечника с четкими, ровными контурами, размерами 17×25×27 мм, мозаичной нативной плотности +17...+31 HU. В ходе динамического наблюдения по данным контрольной МСКТ в 2017 г. отмечено увеличение размеров объемного образования в проекции правого надпочечника до 40,7×35×44,3 мм, с четкими, несколько неровными контурами, плотностью до 37 HU, неоднородной структуры за счет кальцинатов и гиподенсного участка плотностью до 17 HU. Образование неравномерно накапливает контрастный препарат до 70 HU в артериальную фазу, в венозную — 71 HU, в отсроченную — 68 HU (9%). Данных в пользу наличия в грудной клетке, брюшной полости и малом тазу других объемных образований с высоким злокачественным потенциалом не получено. По результатам лабораторного обследования данных в пользу гормональной активности не получено: 1) в суточной порции мочи, собранной с консервантом, метанефрин — 87,88 мкг/сут (25–312), норметанефрин — 175,5 мкг/сут (35–445); 2) альдостерон — 82,7 пмоль/л (70,9–980), ренин — 9,541 МЕ/л (2,8–39,9), калий — 4,2 ммоль/л; 3) АКТГ базальный — 13,09 пг/мл (7–66), кортизол свободный в суточной порции мочи — 262,756 нмоль/сут (60–413).

Учитывая высокий злокачественный потенциал образования в проекции правого надпочечника, выполнено хирургическое лечение в объеме правосторонней

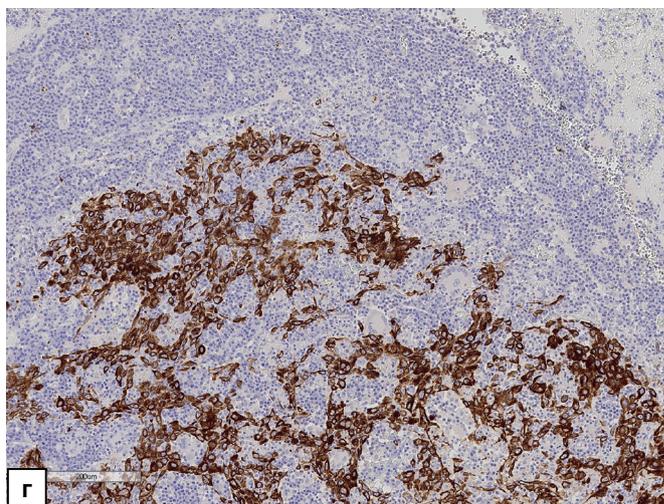
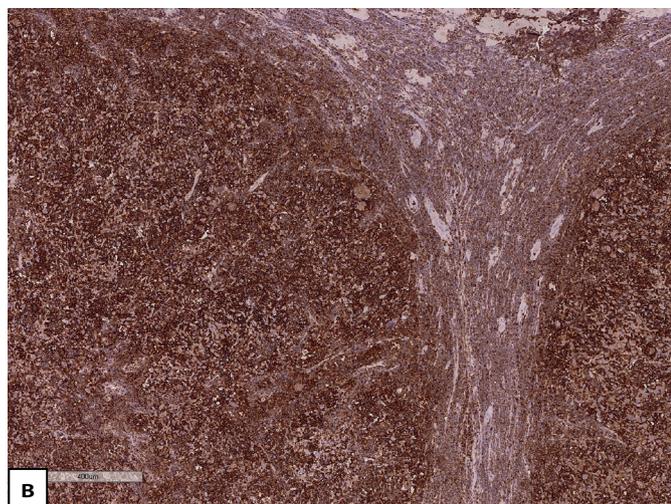
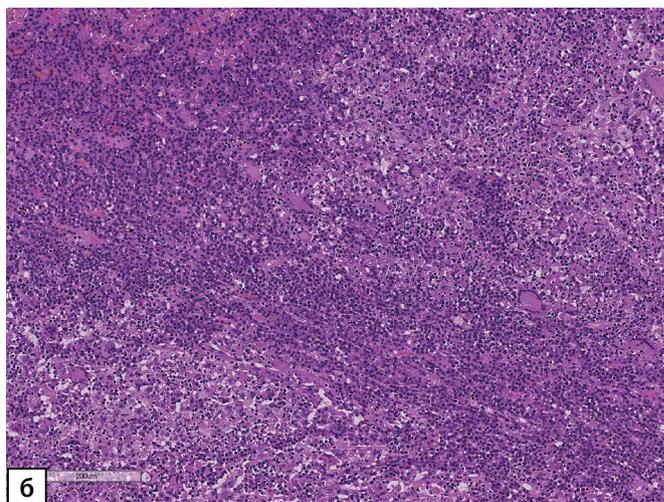


Рисунок 4а. Макропрепарат надпочечника с метастазом лимфоэпителиомоподобной карциномы мочевого пузыря диаметром 4,0 см.

Рисунок 4б. Метастаз лимфоэпителиомоподобной карциномы в надпочечник. Опухоль представлена крупными эпителиальными клетками с бледной цитоплазмой, строма из нежнзволокнутой соединительной ткани, инфильтрированной лимфоидными элементами. Ув. $\times 100$. Окраска гематоксилином и эозином.

Рисунок 4в. Метастаз лимфоэпителиомоподобной карциномы в надпочечник. Позитивное окрашивание клеток опухоли в реакции с МСК (общий цитокератин). Ув. $\times 100$. ИГХ-реакция с антителом МСК.

Рисунок 4г. Метастаз лимфоэпителиомоподобной карциномы в надпочечник. Позитивное окрашивание инфильтрирующей опухоль иммунных клеток в реакции с CD45 (общий лейкоцитарный антиген). Ув. $\times 100$. ИГХ-реакция с антителом CD45.

адреналэктомии с опухолью. В ткани атрофичного правого надпочечника выявлена опухоль темного цвета, диаметром 4,0 см с зонами некроза (рис. 4а).

По результатам патолого-анатомического исследования к надпочечнику обычного гистологического строения прилежит опухоль солидного строения, состоящая из крупных эпителиальных клеток с бледной цитоплазмой (рис. 4б), экспрессирующих multi-cytokeratin (МСК) (рис. 4в) и p53, строма опухоли состоит из нежнзволокнутой соединительной ткани, инфильтрированной лимфоидными элементами, экспрессирующими CD45 (рис. 4г). Клетки опухоли не экспрессируют маркеры коры надпочечника (Melan A, Inhibin A), а также мозгового вещества (Chromogranin A). В опухолевой ткани отмечаются обширные участки некроза. Описанные гистологические особенности и иммунофенотип опухоли наиболее вероятно соответствуют метастазу лимфоэпителиомоподобной карциномы мочевого пузыря (lymphoepithelioma-like carcinoma, LELC) в надпочечник.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ №5

Пациент В., 76 лет. В течение трех лет отмечал жалобы на потерю массы тела на 20 кг, боли в поясничной области, озноб в вечернее время, субфебрильную температуру в течение последних 5 мес, перемежающуюся хромоту в левой ноге. По данным УЗИ брюшной полости было выявлено объемное образование левого надпочечника. Проведена МСКТ органов брюшной полости, по результатам которой выявлено солидное образование левого надпочечника с ровными четкими контурами (предположительно нейрофиброма), нативной плотностью +23...+32 НУ, размерами 60×56×53 мм, неоднородной структуры за счет единичных мелких кальцинатов. При динамическом наблюдении через 6 мес отмечена отрицательная динамика в виде увеличения размеров образования до 86×82×82 мм с нативной плотностью +33...+45 НУ, накапливающего контраст по фазам сканирования артер.-венозн.-отсрочен.: 48–58–62 НУ. Количественная лимфаденопатия

парааортальных лимфатических узлов. По данным лабораторных исследований исключена гормональная активность образования надпочечника: 1) в суточной моче, собранной с консервантом, метанефрин — 186 мкг/сут (25–312), норметанефрин — 453 мкг/сут (35–445); 2) АКГ базальный — 32 пг/мл (7–66), кортизол на фоне ночного подавляющего теста с 1 мг дексаметазона — 32 пг/мл (менее 50). Исключение первичного гиперальдостеронизма не требовалось в связи с отсутствием артериальной гипертензии. При поступлении, а также в ходе госпитализации у пациента отмечалось повышение температуры до 38,3°C. В ходе обследования исключены инфекционные и воспалительные причины лихорадки. По данным общеклинического анализа крови отмечался лейкоцитоз до $15,5 \times 10^9$ кл./л, повышение СОЭ до 91 пг/мл.

Интраоперационно в брюшной полости у верхнего полюса почки выявлено опухолевидное образование плотной консистенции размерами 10 см в диаметре. В связи с высоким злокачественным потенциалом опухоли проведена лапароскопическая левосторонняя адреналэктомия.

Результаты патолого-анатомического исследования: в исследуемом постоперационном материале ткани надпочечника определяется разрастание опухоли преимущественно солидного строения, местами с образованием железистоподобных структур. Опухолевые клетки крупные, преимущественно с эозинофильной цитоплазмой и крупными полиморфными ядрами с крупнолыбчатым хроматином и одним или несколькими хорошо

заметными ядрышками. Строма представлена тонкими, местами гиалинизированными фиброваскулярными септами, обращает на себя внимание выраженная лимфоцитарная инфильтрация стромы (рис. 5а).

Результаты ИГХ-исследования: в опухоли отмечаются выраженная диффузная реакция СК7 (рис. 5б), САМ 5.2, мезотелина (рис. 5в), очаговая экспрессия кальретинина и виментина (рис. 5г), также обращает на себя внимание очаговая позитивная реакция с ингибином. Выявлена экспрессия PDL1 в 1% опухолевых клеток. Индекс пролиферации Ki67 составил до 30%. Отрицательная ИГХ-реакция с антителами против Melan A позволяет исключить адренокортикальный рак (АКР), отрицательная реакция с RCC, CD10, PAX8 исключает наличие опухоли почки, отрицательная реакция с TTF1 и напсином исключает метастазы рака легкого. Описанная картина и иммунофенотип опухоли соответствуют локализованной злокачественной мезотелиоме.

Со 2-х суток после оперативного вмешательства отмечалась стойкая нормализация температуры тела.

ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно методическим рекомендациям, среди новообразований надпочечников выделяют: 1) адренокортикальные образования: рак или аденома; 2) опухоли мозгового вещества надпочечников: феохромоцитомы; 3) метастатическое поражение надпочечников; 4) другие образования: кисты, липомы, тератомы и прочие;

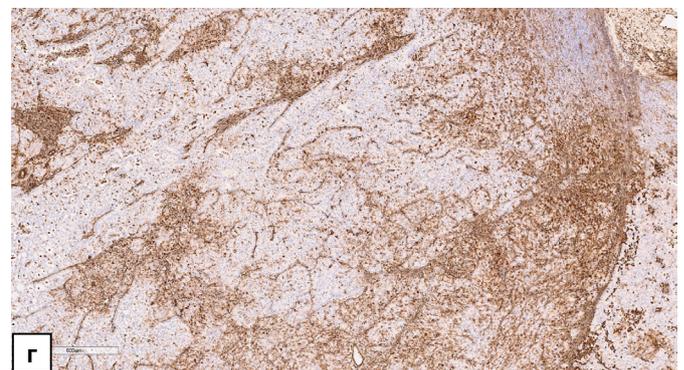
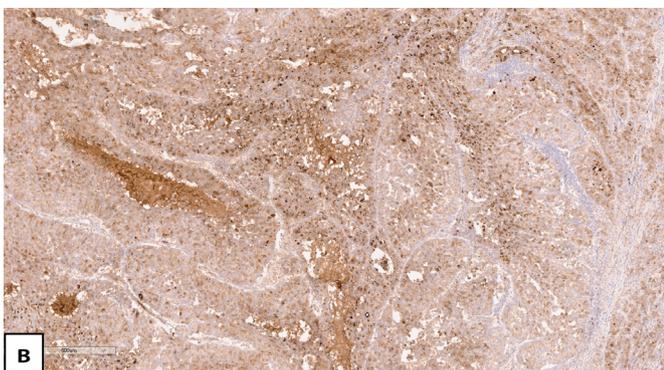
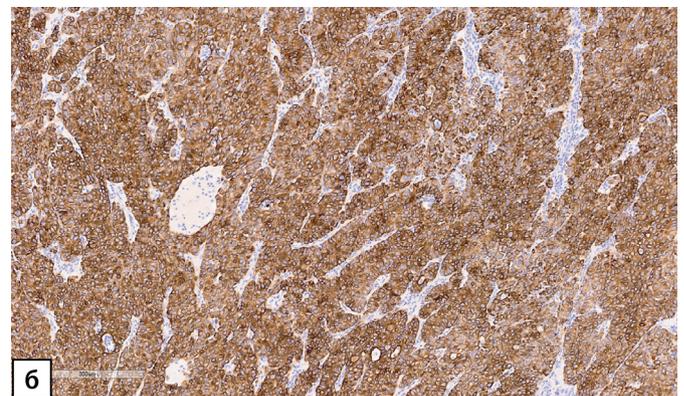
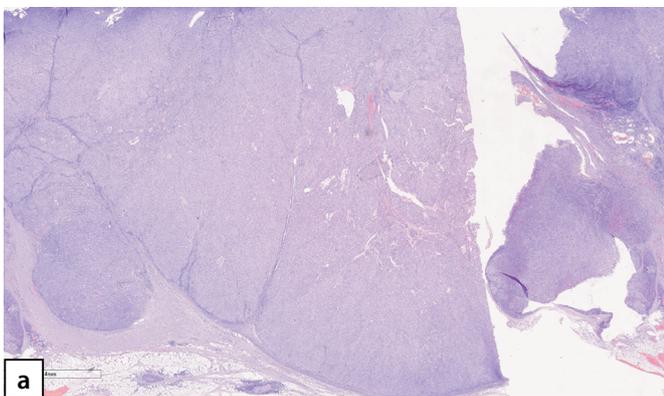


Рисунок 5а. Метастаз злокачественной мезотелиомы в надпочечник. Опухоль представлена крупными клетками. Фиброваскулярная строма с выраженной лимфоцитарной инфильтрацией. Ув. $\times 60$. Окраска гематоксилином и эозином.

Рисунок 5б. Метастаз злокачественной мезотелиомы в надпочечник. Позитивное окрашивание клеток опухоли в реакции с цитокератином 7 (СК7). Ув. $\times 200$. ИГХ-реакция с антителом СК7.

Рисунок 5в. Метастаз злокачественной мезотелиомы в надпочечник. Позитивное окрашивание клеток опухоли в реакции с мезотелином. Ув. $\times 100$. ИГХ реакция с антителом к мезотелину.

Рисунок 5г. Метастаз злокачественной мезотелиомы в надпочечник. Очаговая экспрессия виментина опухолевыми клетками. Ув. $\times 100$. ИГХ реакция антителом к виментину.

5) «псевдонадпочечниковые» образования: опухоли почек, поджелудочной железы, селезенки, желудка, правой доли печени, забрюшинных лимфатических узлов или кровеносных сосудов [4].

Одним из ключевых факторов в выборе тактики лечения является установление наличия гормональной активности и определение злокачественного потенциала опухоли, поэтому всем пациентам с новообразованиями надпочечников рекомендовано проведение лабораторных и визуализирующих исследований.

Согласно данным литературы, метастазы в надпочечники обычно бессимптомны, однако встречаются случаи, которые проявляются болью в поясничной области, ретроперитонеальными кровотечениями или надпочечниковой недостаточностью [5]. В представленных нами случаях только у одного пациента с локализованной злокачественной мезотелиомой наблюдались клинические симптомы в виде потери массы тела, болей в поясничной области, озноба и температуры, в остальных случаях метастатическое поражение надпочечников не имело какой-либо клинической симптоматики.

Время между обнаружением первичной опухоли и возникновением метастазов в надпочечники зависит от локализации первичного очага и может значительно варьировать, в среднем составляя около 2,5 года [2]. Нередко изолированные метастазы в надпочечники возникают до выявления первичного злокачественного новообразования, как в случаях с метастазами светлоклеточного ПКР и мезотелиомы плевры, представленных в данном исследовании.

В исследовании J. Мао и соавт. (2020 г.) было проанализировано 579 случаев метастазирования в надпочечники. Чаще в надпочечниках обнаруживаются метастазы опухолей легких (226, 39,0%), мочеполовой системы (160, 27,6%), желудочно-кишечного тракта (79, 13,6%) и других (114, 19,7%) систем органов. Интересно, что 210 (36,3%) были обнаружены случайно, и лишь в 29 (5,0%) случаях обследование проводилось на основании клинических симптомов [5]. В нашем исследовании мы сосредоточились на случаях диагностики опухолей, которые, согласно данным литературы, метастазируют в надпочечники крайне редко, ввиду чего диагностика таких опухолей имеет множество трудностей.

В большинстве случаев биопсия надпочечника малоинформативна, а при АКР строго противопоказана. При проведении биопсии происходит разрыв капсулы узла, что в случае злокачественного новообразования приводит к диссеминации процесса и ухудшению прогноза заболевания, поэтому пункционная биопсия может быть применима только при неоперабельной опухоли в случае, если результат патоморфологического исследования может повлиять на тактику лечения пациентов [4, 6]. Тем не менее в метаанализе 32 исследований I. Vancos и соавт. (2016 г.) приводят данные по обследованиям 2174 пациентов с инциденталомиями надпочечников. Было проанализировано 2190 биопсий, средний диаметр опухолей составил 3,9 см. В 74% (n=1621) исследований была выявлена патология надпочечников: 689 (42,5%) случаев метастазов, 464 (28,6%) — аденом, 68 (4,2%) — АКР, 64 (3,9%) — других злокачественных опухолей, 226 (14%) — других доброкачественных опухолей, 36 (2,2%) — феохромоцитом и 74 (4,6%) — других опухолей [7].

На сегодняшний день адrenaлэктомия является основным методом лечения при подозрении на АКР или метастатическое поражение надпочечников. При проведении адrenaлэктомии предпочтительным доступом считается лапароскопический [8]. Согласно данным литературы, хирургическое вмешательство по поводу метастатических поражений надпочечников положительно влияет на прогноз пациентов (медиана выживаемости после адrenaлэктомии — 31,0 мес, без хирургического вмешательства — 8,5 мес) [9, 10].

Зачастую диагноз метастатического поражения надпочечников удается установить лишь после патолого-анатомического исследования послеоперационного материала. Однако базовой окраски гематоксилином и эозином недостаточно для проведения дифференциальной диагностики, особенно при изучении опухолей надпочечников без установленного первичного очага. Наиболее тяжелой задачей в случае выявления опухоли надпочечников является дифференциальная диагностика с АКР ввиду высокой степени морфологической гетерогенности как в случаях различных опухолей, так и в пределах одного новообразования [11].

АКР — это редкая злокачественная эндокринная опухоль коры надпочечников с распространенностью 1–2 случая в год на 1 млн населения. Согласно классификации ВОЗ, выделяют несколько морфологических вариантов АКР. При этом даже в пределах классического гистологического варианта идентифицированы различные морфологические особенности: преобладание крупных полиморфных клеток, мономорфных клеток малого или среднего размера («карциноидоподобных») или рабдоидных клеток, формирующих альвеолярные структуры [12].

SF-1 — ядерный транскрипционный фактор, регулирующий выработку стероидных гормонов в коре надпочечников, является наиболее чувствительным (98%) и специфичным (100%) маркером АКР. При подозрении на АКР в обязательном порядке необходимо проведение серии иммуногистохимических исследований. В основную панель маркеров, позволяющих исключить или подтвердить диагноз АКР, на сегодняшний день также принято включать Melan A и Inhibin A, однако их использование не столь специфично [13].

Отсутствие экспрессии SF-1 позволяет исключить корковый гистогенез опухоли надпочечников. ИГХ-реакция с SF-1 обычно отрицательна при ПКР, гепатоцеллюлярной карциноме, меланоме и феохромоцитоме. Для проведения дифференциальной диагностики с феохромоцитомой целесообразно использование Chromogranin A, который экспрессируется исключительно клетками мозгового слоя надпочечников [14].

В аутопсийном исследовании более 400 пациентов, перенесших нефрэктомия по поводу ПКР, контралатеральный надпочечник был единственным местом метастазирования только у 2,5%. Среди пациентов с распространенными метастазами ПКР, выявленными при аутопсии, контралатеральный надпочечник был поражен у 12,7% пациентов [15].

При подозрении на метастазы ПКР в ИГХ-панель рационально включать такие маркеры, как PAX2, PAX8, RCC, panCK, виментин, CK7. PAX2 имеет широкий диапазон экспрессии и обнаруживается при большинстве почечно-клеточных карцином, за исключением хромофобного

варианта. CD10 положителен в большинстве светлоклеточных и папиллярных почечно-клеточных карцином [16].

Метастазы ПРЩЖ чаще возникают в регионарных лимфатических узлах. Отдаленные метастазы встречаются редко и обычно затрагивают легкие или кости. Для ткани щитовидной железы и карцином щитовидной железы характерна экспрессия TTF-1 и тиреоглобулина. Фолликулярный, папиллярный и медулярный рак щитовидной железы, как правило, сильно положительны на TTF-1, тогда как недифференцированный (анапластический) — чаще всего отрицательный [17]. Напсин А экспрессируется в большинстве аденокарцином легких и используется в качестве специфического маркера.

Описания случаев метастатического поражения надпочечников вследствие гинекологических новообразований, найденные в литературе, немногочисленны: опубликовано когортное исследование с участием 34 пациентов, которое описывает 2 случая (6%) метастазирования карциномы шейки матки в надпочечники [18]. Для подтверждения предположения о метастазе ороговевающей плоскоклеточной карциномы шейки матки нами были использованы p63 и CK5/6, которые являются традиционными маркерами, указывающими на плоскоклеточную дифференцировку [19].

Лимфоэпителиомоподобная карцинома мочевого пузыря — редкий гистологический тип злокачественной опухоли, составляющий 0,4–1,3% всех случаев рака мочевого пузыря [20]. Гистологические особенности данной опухоли включают воспалительный инфильтрат и плотный лимфоцитарный инфильтрат, кроме того, при гистологическом исследовании данной опухоли можно наблюдать синцитиальное расположение крупных неопластических эпителиальных клеток с выступающими ядрами и ядрышками. Несмотря на инфильтративную предрасположенность, метастатический потенциал данной опухоли представляется низким [21]. Для установления окончательного диагноза необходимо ИГХ-выявление цитокератинов, которые доказывают эпителиальное происхождение опухоли. В представленном случае для выявления метастаза лимфоэпителиомоподобной карциномы мочевого пузыря в надпочечник были использованы маркеры МСК (общий цитокератин) и CD45 (общий лейкоцитарный антиген) [22].

Серия патологоанатомических исследований 318 пациентов показала, что чаще метастазы мезотелиомы плевры выявляются в печени (32%), селезенке (11%), щитовидной железе (7%) и головном мозге (3%) [23]. При этом в литературе зарегистрировано всего несколько случаев распространения мезотелиомы в надпочечники, для которой характерно наличие ряда маркеров: кальретинин, антиген WT-1, виментин, мезотелин [24].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дифференциальная диагностика между доброкачественными, первичными и вторичными злокачественными опухолями является критической проблемой как для врачей клинических специальностей, так и для морфологов, особенно у пациентов с изолированными поражениями надпочечников.

Во всех представленных нами случаях в ходе диагностического поиска на дооперационном этапе результаты лабораторных и инструментальных обследований так или иначе указывали на возможный диагноз АКР. Однако установить окончательный диагноз удалось только на основании ИГХ-исследований.

Как известно, решающее влияние на выживаемость оказывает терапия. Наличие метастазов влияет на тактику лечения первичного злокачественного новообразования, и часто требуется дальнейшее обследование, особенно у пациентов с раком, у которого нет других локализаций метастазов, кроме надпочечников. Таким образом, неправильный диагноз может привести к неправильному лечению опухоли надпочечников: чрезмерному лечению или игнорированию.

Из-за морфологической гетерогенности АКР бывают случаи, когда практически невозможно отличить метастазы от первичного рака надпочечников при стандартной окраске гематоксилином и эозином. Именно поэтому при исследовании опухолей надпочечников необходимо соблюдать осторожность и в обязательном порядке использовать весь спектр современных методов, в частности ИГХ-исследования, чтобы избежать ошибочных диагнозов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

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

Участие авторов. Все авторы внесли значимый вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Согласие пациента. Пациентами была подписана форма информированного согласия на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Проблемы эндокринологии».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Ioachimescu AG, Remer EM, Hamrahian AH. Adrenal incidentalomas: A disease of modern technology offering opportunities for improved patient care. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2015;44(2):335-354. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2015.02.005>
- Angelousi A, Alexandraki KI, Kyriakopoulos G, et al. Neoplastic metastases to the endocrine glands. *Endocr Relat Cancer*. 2020;27(1):R1-R20. doi: <https://doi.org/10.1530/ERC-19-0263>
- Kloos RT, Gross MD, Francis IR, et al. Incidentally discovered adrenal masses. *Endocr Rev*. 1995;16(4):460-484. doi: <https://doi.org/10.1210/edrv-16-4-460>
- Бельцевич Д.Г., Трошина Е.А., Мельниченко Г.А., и др. Проект клинических рекомендаций «Инциденталома надпочечника» // *Эндокринная хирургия*. — 2021. — Т. 15. — №1. — С. 4-26. [Beltsevich DG, Troshina EA, Melnichenko GA, et al. Draft of the clinical practice guidelines "Adrenal incidentaloma". *Endocrine surgery*. 2021;15(1):4-26. (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.14341/serg12712>
- Mao JJ, Dages KN, Suresh M, Bancos I. Presentation, disease progression and outcomes of adrenal gland metastases. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2020;93(5):546-554. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.14268>

6. Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, et al. Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol*. 2016;175(2):1-34. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-16-0467>
7. Bancos I, Tamhane S, Shah M, et al. Diagnosis of endocrine disease: The diagnostic performance of adrenal biopsy: a systematic review and metaanalysis. *Eur J Endocrinol*. 2016;175(2):65-80. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-16-0297>
8. Gunjur A, Duong C, Ball D, Siva S. Surgical and ablative therapies for the management of adrenal 'oligometastases' — A systematic review. *Cancer Treat Rev*. 2014;40(7):838-846. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2014.04.001>
9. Gittens PR, Solish AF, Trabulsi EJ. Surgical Management of Metastatic Disease to the Adrenal Gland. *Semin Oncol*. 2008;35(2):172-176. doi: <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2007.12.006>
10. Ramsingh J, O'Dwyer P, Watson C. Survival outcomes following adrenalectomy for isolated metastases to the adrenal gland. *Eur J Surg Oncol*. 2019;45(4):631-634. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2019.01.006>
11. Mete O, Erickson LA, Juhlin CC, et al. Overview of the 2022 WHO Classification of Adrenal Cortical Tumors. *Endocr Pathol*. 2022;33(1):155-196. doi: <https://doi.org/10.1007/s12022-022-09710-8>
12. Ткачук А.В., Тертычный А.С., Бельцевич Д.Г., и др. Адrenокортикальный рак: морфологические варианты, иммуногистохимическая характеристика // *Архив патологии*. — 2021. — Т. 83. — №2. — С. 10-18. [Tkachuk AV, Tertychnyi AS, Beltsevich DG, et al. Adrenocortical cancer: morphological variants, immunohistochemical characteristics. *Arkhiv Patologii*. 2021;83(2):10-18. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.17116/patol20218302110>
13. Duregon E, Volante M, Giorcelli J, et al. Diagnostic and prognostic role of steroidogenic factor 1 in adrenocortical carcinoma: a validation study focusing on clinical and pathologic correlates. *Hum Pathol*. 2013;44(5):822-828. doi: <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2012.07.025>
14. Weissferdt A, Phan A, Suster S, Moran CA. Adrenocortical Carcinoma. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2014;22(1):24-30. doi: <https://doi.org/10.1097/PAI.0b013e31828a96cf>
15. Piotrowicz S, Musko N, Kozikowski M, et al. Contralateral adrenal metastasis from renal cell carcinoma with tumor thrombus in the adrenal vein: a case report. *J Ultrason*. 2015;15(63):438-442. doi: <https://doi.org/10.15557/JoU.2015.0041>
16. Ordonez NG. Broad-spectrum immunohistochemical epithelial markers: a review. *Hum Pathol*. 2013;44(7):1195-1215. doi: <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2012.11.016>
17. Fischer S, Asa SL. Application of immunohistochemistry to thyroid neoplasms. *Arch Pathol Lab Med*. 2008;132(3):359-372. doi: <https://doi.org/10.5858/2008-132-359-AOITTN>
18. Shumarova S, Petrov D, Grozdev K, et al. Adrenalectomy for isolated metastases. *J of IMAB*. 2017;23(3):1651-1656. doi: <https://doi.org/10.5272/jimab.2017233.1651>
19. Li H, Jing X, Yu J, et al. A combination of cytokeratin 5/6, p63, p40 and MUC5AC are useful for distinguishing squamous cell carcinoma from adenocarcinoma of the cervix. *Diagnostic pathology*. 2020;15(1):104. doi: <https://doi.org/10.1186/s13000-020-01018-7>
20. Mori K, Ando T, Nomura T, et al. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the bladder: a case report and review of the literature. *Case Rep Urol*. 2013;2013:356576. doi: <https://doi.org/10.1155/2013/356576>
21. Williamson SR, Zhang S, Lopez-Beltran A, et al. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the urinary bladder: clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular features. *Am J Surg Pathol*. 2011;35(4):474-483. doi: <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e31820f709e>
22. Золотарева Е.В., Андреева Ю.Ю., Франк Г.А. Лимфоэпителиомоподобные опухоли: обзор литературы и клиническое наблюдение карциномы мочевого пузыря // *Архив патологии*. — 2015. — Т. 77. — №4. — С. 55-62. [Zolotareva EV, Andreeva YuYu, Frank GA. Lymphoepithelioma-like tumors: A review of literature and a clinical case of bladder carcinoma. *Arkhiv Patologii*. 2015;77(4):55-62. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.17116/patol201577455-62>
23. Finn RS, Brims FJH, Gandhi A, et al. Postmortem findings of malignant pleural mesothelioma: a two-center study of 318 patients. *Chest*. 2012;142(5):1267-1273. doi: <https://doi.org/10.1378/chest.11-3204>
24. Riera JR, Astengo-Osuna C, Longmate JA, Battifora H. The immunohistochemical diagnostic panel for epithelial mesothelioma: a reevaluation after heat-induced epitope retrieval. *Am J Surg Pathol*. 1997;21(12):1409-1419. doi: <https://doi.org/10.1097/0000478-199712000-00003>

Рукопись получена: 12.11.2022. Одобрена к публикации: 03.04.2023. Опубликовано online: 30.08.2023.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

*Пачуашвили Нано Владимировна [Nano V. Pachuashvili, PhD, student]; адрес: Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2 [address: 8-2, Trubetskaya street, 119991 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8136-0117>; SPIN-код: 3477-8994; e-mail: npachuashvili@bk.ru

Рослякова Анна Александровна [Anna A. Roslyakova, MD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1857-5083>; SPIN-код: 5984-4175; e-mail: aroslyakova12@gmail.com

Порубаева Эрика Эдуардовна [Erika E. Porubayeva]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2611-9320>; SPIN-код: 4668-8912; e-mail: porubaeva.erika@bk.ru

Бельцевич Дмитрий Германович, д.м.н. [Dmitry G. Beltsevich, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7098-4584>; SPIN-код: 4475-6327; e-mail: belts67@gmail.com

Гадзыра Александр Николаевич, к.м.н. [Alexander N. Gadzyra, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8800-9154>; SPIN-код: 7346-4604; e-mail: gadzyra@mail.ru

Дрогалов Николай Александрович [Nikolay A. Drogalov, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1239-9157>; SPIN-код: 2500-9555; e-mail: drogalov.nikolaj@gmail.com

Лазарева Анна Александровна [Anna A. Lazareva, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1974-7564>; SPIN-код: 3940-5767; e-mail: Annalazareva15@mail.ru

Урсова Лилия Сергеевна, к.м.н. [Liliya S. Urusova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6891-0009>; SPIN-код: 5151-3675; e-mail: liselivanova89@yandex.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Пачуашвили Н.В., Рослякова А.А., Порубаева Э.Э., Бельцевич Д.Г., Гадзыра А.Н., Дрогалов Н.А., Лазарева А.А., Урсова Л.С. Метастатическое поражение надпочечников. Опыт НМИЦ эндокринологии // *Проблемы эндокринологии*. — 2023. — Т. 69. — №4. — С. 11-20. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13195>

TO CITE THIS ARTICLE:

Pachuashvili NV, Roslyakova AA, Porubayeva EE, Beltsevich DG, Gadzyra AN, Drogalov NA, Lazareva AA, Urusova LS. Metastatic lesions of the adrenal glands. The experience of Endocrinology Research Center. *Problems of Endocrinology*. 2023;69(4):11-20. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13195>