

Адренокортикальный рак: поздняя диагностика заболевания на примере клинического случая

Е.А. Старостина^{✉1}, Н.В. Молашенко¹, А.Р. Левшина², Н.В. Пачуашвили^{1,2}, А. Шевэ¹, М.П. Исаева¹, К.В. Гетажеев³, Д.Г. Бельцевич¹, Н.М. Платонова¹, Е.А. Трошина¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

³ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Адренокортикальный рак (АКР) – редкая злокачественная опухоль коры надпочечников с распространенностью 0,5–2 случая на 1 млн населения, характеризующаяся неблагоприятным прогнозом, низкой 5-летней выживаемостью пациентов, поздним сроком выявления и агрессивностью клинического течения. Заболевание чаще встречается среди женщин (1,5:1 или 55–60%), средний возраст на момент постановки диагноза – 40–50 лет. Клинические проявления АКР в большинстве случаев отсутствуют, что является причиной поздней диагностики заболевания. В некоторых случаях АКР диагностируется при рецидиве заболевания после хирургического лечения гормонально-неактивной опухоли надпочечника или на этапе метастазирования. АКР может быть гормонально-активной опухолью, являясь причиной гиперкортицизма/вирильного синдрома и др. Канцерогенез АКР обусловлен как спонтанно возникающими мутациями в соматических клетках коры надпочечников, так и генетическими поломками в рамках того или иного наследственного синдрома, например Ли–Фраумени и Вермера (синдром множественных эндокринных неоплазий 1-го типа). В статье приведен клинический случай, иллюстрирующий последствия поздней диагностики АКР у женщины 46 лет, которая обратилась за медицинской помощью через 1,5 года после развития манифестных симптомов с клиникой вирильного синдрома в сочетании с артериальной гипертензией, инвазией левой почечной вены и распространением опухолевого тромба в просвет нижней полой вены по данным мультиспиральной компьютерной томографии. Данный клинический случай подчеркивает важность онконастороженности и своевременной диагностики АКР с помощью лабораторно-инструментальных и генетических методов.

Ключевые слова: адренокортикальный рак, гиперкортицизм, синдром Иценко–Кушинга, вирильный синдром, митотан

Для цитирования: Старостина Е.А., Молашенко Н.В., Левшина А.Р., Пачуашвили Н.В., Шевэ А., Исаева М.П., Гетажеев К.В., Бельцевич Д.Г., Платонова Н.М., Трошина Е.А. Адренокортикальный рак: поздняя диагностика заболевания на примере клинического случая. Терапевтический архив. 2023;95(12):1179–1184. DOI: 10.26442/00403660.2023.12.202430

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

CASE REPORT

Adrenocortical cancer: late diagnosis of the disease on the example of a clinical case. Case report

Evgenia A. Starostina^{✉1}, Natalya V. Molashenko¹, Anna R. Levshina², Nano V. Pachuashvili^{1,2}, Anastassia Chevais¹, Mariya P. Isaeva¹, Kantemir V. Getazheev³, Dmitry G. Beltsevich¹, Nadezhda M. Platonova¹, Ekaterina A. Troshina¹

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia;

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract

Adrenocortical carcinoma (ACC) is a rare malignant tumor originating in the adrenal cortex and characterized by poor 5-year survival. It occurs with a frequency of 2–4 cases per 2 million in the population. Women are more frequently affected than men and it is mostly detected in the fourth and fifth decades. In the most of cases, the cancerogenesis occurs sporadically because of gene driver mutations in somatic adrenocortical cells, in other cases it can be found as part of a genetically determined syndrome such as Li–Fraumeni syndrome or Wermer's syndrome (multiple endocrine adenomatosis type I). ACC most frequently happens occurs without symptoms in the initial stages leading to poor diagnoses. Because of this lack of early detection, the tumor is not considered malignant reducing the benefits of further treatment. Sometimes the fact that the resected tumor is indeed adrenocortical carcinoma becomes clear only after recurrence, or after the appearance of metastases. We present a case of adrenocortical carcinoma in a 46-year-old woman who went to the doctor in 1.5 year after symptoms were manifested. This clinical case illustrates the consequences of late diagnosis of a malignant tumor. We would like to emphasize the importance of timely detection of a neoplasm, using all of the potential of laboratory-instrumental and genomic analysis. Due to low oncological awareness, our patient was slow to seek medical help, which in turn led not only to metastases, but also to complications in the cardiovascular system.

Keywords: adrenocortical carcinoma, Cushing's syndrome, hyperandrogenemia, mitotane

For citation: Starostina EA, Molashenko NV, Levshina AR, Pachuashvili NV, Chevais A, Isaeva MP, Getazheev KV, Beltsevich DG, Platonova NM, Troshina EA. Adrenocortical cancer: late diagnosis of the disease on the example of a clinical case. Case report. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2023;95(12):1179–1184. DOI: 10.26442/00403660.2023.12.202430

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Старостина Евгения Александровна – врач-эндокринолог, сотр. Координационного совета ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: colpakova.ev@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2283-8958

[✉]Evgenia A. Starostina. E-mail: colpakova.ev@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2283-8958

Молашенко Наталья Валерьевна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». ORCID: 0000-0001-6265-1210

Natalya V. Molashenko. ORCID: 0000-0001-6265-1210

Введение

Адренокортикальный рак (АКР) – редкая злокачественная опухоль коры надпочечников с распространенностью 0,5–2 случая на 1 млн населения, характеризующаяся неблагоприятным прогнозом, низкой 5-летней выживаемостью пациентов, поздним сроком выявления и агрессивностью клинического течения [1]. Заболевание чаще встречается среди женщин (1,5:1 или 55–60%), средний возраст на момент постановки диагноза – 40–50 лет [2, 3].

Клинические проявления АКР в большинстве случаев отсутствуют, что является причиной поздней диагностики заболевания. В некоторых случаях АКР диагностируется при рецидиве заболевания после адреналэктомии по поводу гормонально-неактивного образования надпочечника или на этапе метастазирования опухоли. Также АКР может быть гормонально-активной опухолью, являясь причиной гиперкортицизма/вирильного синдрома и др. Около 2% опухолей надпочечников размером до 4 см приходится на АКР, 6% опухолей – размерами 4,1–6 см и 25% опухолей – более 6 см [2, 3].

В большинстве случаев причиной канцерогенеза являются спорадические мутации в соматических клетках коры надпочечника, однако встречается манифестация АКР в рамках генетических синдромов, таких как Ли–Фраумени, Вермера (синдром множественной эндокринной неоплазии 1-го типа), ассоциированных с герминативными мутациями и процессами ингибирования генов-супрессоров опухолей [4]. Точные механизмы запуска гиперплазии с последующей трансформацией в АКР на данный момент изучены недостаточно. Недостаточность системы репарации ДНК играет ключевую роль в инициации каскада спорадических точечных драйверных мутаций в генах с последующей активацией соответствующих сигнальных путей [5, 6]. Результаты последних молекулярно-генетических исследований показали, что наиболее частыми мишенями для мутаций являются гены *TP53*, *CTN-NB1* и *IGF-2*, экспрессия которых приводит к активации Wnt-сигнального пути [7, 8]. Мутация в гене

TP53 встречается в 25–35% случаев спорадического АКР у взрослых и ассоциирована с непродолжительным периодом безрецидивной выживаемости [9–11], поэтому специалисты Всемирной организации здравоохранения рекомендуют проводить более прицельный скрининг данной группы пациентов, а также тех, у кого патогенез АКР связан с нарушением репарации несовпадающих нуклеотидов. Кроме того, в 40% случаев спорадического АКР определяется мутация в гене *CTN-NB1*, что также ассоциировано с агрессивным течением и худшим прогнозом АКР. Однако в дифференциальной диагностике АКР и аденом надпочечников данный маркер имеет низкую специфичность [4].

Для АКР в рамках наследственных синдромов характерны тяжелые поражения не только надпочечников, но и других органов и тканей. Компонентами синдрома Ли–Фраумени являются АКР, саркома мягких тканей, новообразования мозга, рак молочной железы и другие, распространенность синдрома среди детей с АКР составляет 80%, среди взрослых – до 5%. Распространенность других синдромов колеблется от долей процента до 3% [4].

На сегодняшний день прогностические факторы течения АКР не имеют четкого определения ввиду невысокой распространенности заболевания, а имеющиеся исследования проведены на малых выборках. Пятилетняя выживаемость больных АКР составляет около 50% и зависит от стадии онкологического процесса на момент постановки диагноза. При своевременной постановке диагноза и хирургическом лечении до начала процессов метастазирования 5-летняя выживаемость составляет 74%; при выявлении на стадии прорастания образования в окружающие ткани и/или метастазы в регионарные лимфатические узлы – 56%; если АКР диагностирован на стадии отдаленных метастазов – 37% [12]. Некоторыми маркерами неблагоприятного течения являются наличие гормональной активности АКР, развитие эндогенного гиперкортицизма у пациентов, перенесших радикальное удаление опухоли, возраст пациента более 50 лет [12, 13].

Информация об авторах / Information about the authors

Левшина Анна Романовна – студентка ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-9315-3801

Anna R. Levshina. ORCID: 0000-0002-9315-3801

Пачуашвили Нано Владимировна – мл. науч. сотр. лаб. эндокринной биофотоники ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»; ординатор Института клинической морфологии и цифровой патологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-8136-0117

Nano V. Pachuashvili. ORCID: 0000-0002-8136-0117

Шевэ Анастасия – аспирант ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». ORCID: 0000-0001-5592-4794

Anastassia Chevais. ORCID: 0000-0001-5592-4794

Исаева Мария Петровна – аспирант ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». ORCID: 0000-0002-9963-6783

Mariya P. Isaeva. ORCID: 0000-0002-9963-6783

Гетажеев Кантемир Викторович – клин. ординатор ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0001-5193-0556

Kantemir V. Getazheev. ORCID: 0000-0001-5193-0556

Бельшевич Дмитрий Германович – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. отд. хирургии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». ORCID: 0000-0001-7098-4584

Dmitry G. Beltsevich. ORCID: 0000-0001-7098-4584

Платонова Надежда Михайловна – д-р мед. наук, проф., зав. отд. терапевтической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». ORCID: 0000-0001-6388-1544

Nadezhda M. Platonova. ORCID: 0000-0001-6388-1544

Трошина Екатерина Анатольевна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зам. дир. – дир. Института клинической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». ORCID: 0000-0002-8520-8702

Ekaterina A. Troshina. ORCID: 0000-0002-8520-8702



Рис. 1. Клинические признаки АКР.

Fig. 1. Clinical signs of adrenocortical cancer.

В равном процентном соотношении АКР поражает левый и правый надпочечники (49,6 и 41,3% соответственно), и в 1,1% случаев диагностируется билатеральное поражение [12].

Клинические проявления

Современный взгляд на молекулярную гетерогенность АКР во многом объясняет столь разнообразную клиническую картину заболевания и относительную резистентность к тем или иным методам лечения. Гормональная активность АКР встречается в 50–60% случаев [4, 14, 15]. В большинстве случаев АКР наблюдается синдром гиперкортицизма, в 20–30% – вирильный синдром. Типичными клиническими признаками гиперкортицизма являются диспластическое ожирение, атрофия мышц, артериальная гипертензия, яркие широкие багрово-фиолетовые стрии (на передней брюшной стенке, бедрах, подмышечных впадинах, молочных железах у женщин), нарушения углеводного обмена и др. (рис. 1).

Вторым по частоте синдромом АКР, по поводу которого пациенты могут обратиться за медицинской помощью, является вирильный синдром. Клиническими проявлениями данного состояния являются гирсутизм, нарушения менструального цикла, увеличение размеров клитора и повышенная жирность кожи. Синдром гиперэстрогемии также может являться клиническим синдромом АКР, однако феминизирующие опухоли надпочечников встречаются редко, чаще у детей [14]. Клиническими проявлениями гиперэстрогемии являются импотенция, гинекомастия (в 98% случаях), атрофия яичек, уменьшение роста волос на лице [14]. Случаи АКР с проявлением синдрома гиперэстрогемии у женщин в литературе практически не описаны, что обусловлено трудностью диагностики избыточной секреции эстрогенов у женщин. Наиболее редким клиническим проявлением АКР считается первичный гиперальдостеронизм (синдром Конна), основным проявлением которого является наличие злокачественной, резистентной к многокомпонентной терапии артериальной гипертензии [14, 15]. При большом размере новообразования развиваются неспецифические симптомы, обусловленные сдавлением окружающих органов [14, 15].

Диагностика

Обследование пациентов с инциденталомой надпочечников в рамках диагностического алгоритма играет решающую роль в определении дальнейшей тактики ведения. Основными задачами клинициста являются определение злокачественного потенциала и оценка гормональной активности образования. В рамках лабораторных исследований необходимо исключить гиперкортицизм, первичный гиперальдостеронизм (при повышении артериального давления у пациента), провести исследование уровней метилированных катехоламинов в сыворотке крови или суточной моче с целью исключения феохромоцитомы [14, 16, 17].

Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) считается «золотым стандартом» оценки злокачественного потенциала инциденталом [18]. При получении высокой плотности в нативной фазе и задержке контрастного вещества в отсроченную фазу злокачественный потенциал опухоли следует оценивать как высокий, в то время как для аденом надпочечников характерно отсутствие задержки контрастного вещества из-за низкой степени неоангиогенеза и преобладания тканей, богатых липидами [18]. К другим МСКТ-характеристикам АКР относят отсутствие четких контуров, повышенную гетерогенность структуры, наличие кальцинатов и прорастание образования в нижнюю полую вену [18]. Размер опухоли также является важным оценочным фактором: риск злокачественности увеличивается с 52 до 80% для опухолей более 4–6 см [19, 20]. Позитронно-эмиссионная томография – современный и наиболее точный метод диагностики многих злокачественных новообразований, основанный на гликолитической активности тканей – разнице дифференциальных скоростей метаболизма глюкозы в доброкачественных и злокачественных образованиях. Согласно исследованиям наиболее убедительным прогностическим маркером при ведении пациентов с АКР является пролиферативный индекс Ki-67 – наиболее мощный предиктор рецидива заболевания и выживаемости у данных пациентов после полной резекции опухоли [19, 20].

Лечение

Несмотря на возможность применения комплексного лечения АКР, включающего хирургическое, адъювантную терапию митотаном и/или цитотоксическую терапию, послеоперационную лучевую терапию, данная патология характеризуется неблагоприятным прогнозом и низкой 5-летней выживаемостью пациентов, а существующие методы лечения обладают ограниченной эффективностью [21–25].

Радикальная резекция новообразования (R0) остается первичным и основным методом лечения, применяемым в большинстве случаев АКР, однако даже у тяжелых пациентов с наличием отдаленных метастазов тотальное удаление пораженного надпочечника не является способом полного излечения [26]. Наиболее эффективным химиотерапевтическим средством при лечении АКР является митотан – ингибитор стероидогенеза, обладающий цитостатическими противоопухолевыми свойствами [27]. Считается, что митотан связывается со стерол-О-ацил-трансферазой 1 (SOAT1), встроенной в митохондриальную мембрану. Проникая в митохондрии, митотан нарушает метаболизм, тем самым активируя каскад ферментативных реакций, которые инициируют апоптоз клетки-мишени [28].

Комбинация хирургического лечения, терапии митотаном и стабильного контроля оптимальной концентрации препарата в плазме (от 14 до 20 мг/л) показали улучшение прогноза выживаемости и коррелировали с меньшим ко-

личеством рецидивов АКР [27–34], однако тяжелые побочные эффекты и высокая степень токсичности препарата в некоторых случаях вынуждают пациентов отказываться от лечения митотаном. Применение ингибитора стероидогенеза увеличивает риск развития острой надпочечниковой недостаточности и послеоперационного гипокортицизма, в связи с чем пациентам рекомендуется использование заместительной терапии глюкокортикостероидами [35–37]. Кроме того, практикующим врачам необходимо осторожно выбирать вид и дозу сопутствующей терапии в связи с индукцией митотаном активности *CYP3A4* [38, 39].

Следующей ступенью в увеличении продолжительности жизни данных пациентов стало использование митотана совместно с другими противоопухолевыми цитотоксическими препаратами. Так, в первом рандомизированном контролируемом исследовании, FIRM-аст, показано, что пациенты, получавшие митотан с эпозидом, доксорубицином и цисплатином (M-EDP), продемонстрировали более длительную медиану выживаемости без прогрессирования патологии, по сравнению с пациентами, получавшими митотан и стрептозоцин (5,0 мес против 2,1 мес) [40].

Поиск новых и изучение известных молекулярных паттернов (продукты экспрессии генов репарации ДНК, определенные характеристики транскриптома), клинических признаков в качестве прогностических маркеров течения АКР являются главной целью современных научных исследований. Данные о роли генов *IGF*, *TP53* и *Wnt*-сигнального пути в патогенезе АКР позволяют использовать их как потенциальные мишени для разработки таргетной терапии [7, 8]. В настоящее время, несмотря на большое количество доклинических и клинических исследований, актуальность в поиске новых способов лечения и диагностики не угасает, так как для большинства существующих методов характерна низкая эффективность.

Клинический случай

Пациентка 46 лет госпитализирована в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» в декабре 2019 г. с жалобами на избыточный рост волос на лице и теле, выпадение волос в височной области, огрубение голоса, повышение артериального давления максимально до 160/90 мм рт. ст.

Из анамнеза известно, что при лабораторно-инструментальном обследовании в 2018 г. по месту жительства выявлено снижение уровня адренокортикотропного гормона (АКТГ) до 1,7 пг/мл (7,2–63,3 пг/мл), повышение 17ОН-прогестерона до 77 нг/мл (<2 нг/мл) и свободного тестостерона до 53 нмоль/л (0,1–2,7 нмоль/л), по данным МСКТ брюшной полости в сентябре 2018 г. клинически значимых изменений не выявлено. При повторном МСКТ с контрастным усилением через год от появления указанных жалоб выявлено объемное неоднородное образование в области левого надпочечника, размерами 9×6,8×9 см (нативная плотность не указана), интенсивно накапливающее контрастное вещество, деформирующее верхний полюс левой почки.

При осмотре при поступлении в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»: индекс массы тела – 23 кг/м², на коже передней брюшной стенки – стрии бледно-розового цвета, гирсутизм, рост остевых волос по белой линии живота, в области грудины, подбородочной области, в области верхней губы (рис. 2).

В ходе госпитализации выполнен пересмотр предоставленных дисков МСКТ. На исследовании от 20.09.2018 размеры образования составляли 4,8×6,5×5,5 см, однородной структуры, плотностью около 36 НУ. На исследовании от 03.10.2019 выявлен рост образования до 6,8×8,9×8,3 см



Рис. 2. Внешний вид больной в послеоперационном периоде.

Fig. 2. The patient's appearance in the postoperative period.



Рис. 3. МСКТ от 03.10.2019.

Fig. 3. Multispiral computed tomography data (October 3, 2019).

с включениями кальцинатов. Контрастные характеристики опухоли по фазам сканирования: артериальная-венозная-отсроченная 94–77–60 НУ. По нижнемедиальному контуру образования визуализируется образование размерами 2,9×2,0×2,2 см, которое не определялось на исследовании от 20.09.2018 (рис. 3).

По данным гормонального анализа крови в ходе госпитализации выявлено повышение уровня общего тестостерона до 75,0 нмоль/л (до 2,7) и дегидроэпиандростерона сульфата – до 11,19 мкмоль/л (до 6,68). С целью исключения мультигормональной продукции опухоли выполнен анализ суточной мочи на метилированные катехоламины (полученные результаты в пределах референсных значений, феохромоцитома/параганглиома исключены), показатели ренина и альдостерона сыворотки крови – в пределах референсных значений. Выявлен эндогенный гиперкортицизм надпочечникового генеза: повышение кортизола в суточной моче до 850,2 нмоль/сут (до 379), кортизол утром в ходе малой дексаметазоновой пробы 681 нмоль/л, подавление АКТГ до 1,01 пг/мл, а также нарушение ритма секреции АКТГ/кортизол.

Также в ходе стационарного лечения выполнена МСКТ, в результате которой выявлено прогрессирование заболевания: увеличение образования до 8,4×6,9×9,2 см, плотность по

фазам (нативная-артериальная-портальная-отсроченная) составила 40–120–105–54 ед. Н. В структуре визуализировались зоны некроза и единичные кальцинаты. Определяется инвазия левой почечной вены с распространением опухолевого тромба в просвет нижней полой вены, протяженность тромба в просвете почечной вены составляла около 3,9 см, в нижней полой вене – около 2,7 см.

В январе 2020 г. выполнены лапароскопическая адреналэктомия слева, резекция почечной вены. Морфологическое исследование операционного материала подтвердило диагноз АКР. Макроскопическая картина: крупная солидная опухоль с обширными множественными участками очагов некроза. Опухолевая ткань характеризуется клеточной гетерогенностью, присутствуют митотические фигуры. Проведено иммуногистохимическое исследование опухолевой ткани, верифицирован диагноз АКР. Наблюдается диффузная ядерная реактивность с SRC-1, ингибином-А, а также синаптофизинем Е, положительным цитоплазматическим окрашиванием. Индекс пролиферативной активности Ki67 составил 7%. Терапия митотаном не инициирована.

По данным МСКТ от сентября 2020 г. наблюдалась отрицательная динамика в виде увеличения размеров образования в висцеральной клетчатке до 1,9×1,7 см, появления новых образований до 1,5×1,3 и 1,6×1,3 см там же, а также появления новых 4 образований поддиафрагмально слева до 0,6 см.

Несмотря на низкое значение Ki-67, впоследствии выявлено прогрессирование опухолевого процесса. Пациентке рекомендовано незамедлительно начать терапию митотаном в дозе 1 г/сут с эскалацией суточной дозы до 4 г/сут, а также назначена заместительная терапия глюкокортикоидами надпочечниковой недостаточности на фоне терапии митотаном по схеме: гидрокортизон 20–20–10 мг.

В настоящее время связь с пациенткой потеряна.

Обсуждение

В 2018 г. пациентка впервые обратилась за медицинской помощью к врачу-эндокринологу по месту жительства с симптомами вирильного синдрома, однако диагноз АКР установлен только спустя 18 мес прогрессирования заболевания на стадии метастазирования опухоли. Чрезвычайно неблагоприятный прогноз при АКР диктует клиницистам особую осторожность при дифференциальной диагностике инциденталом надпочечников.

Учитывая яркие клинические признаки андростеромы (гормонально-активной опухоли коры надпочечников, избыточно секретирующей андрогены), врачу следовало продолжить диагностический поиск: пересмотреть данные МСКТ, обратиться за вторым экспертным мнением, назначить дополнительные методы обследования (магнитно-резонансную томографию, ультразвуковое исследование, комбинированную позитронно-эмиссионную и рентгеновскую компьютерную томографию).

Пациентке верный диагноз установлен поздно, что, к сожалению, привело не только к метастазированию опухоли, но и к развитию осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы.

Данный клинический случай демонстрирует последствия поздней диагностики злокачественной опухоли.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациентка подписала форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Список сокращений

АКТГ – адренокортикотропный гормон
АКР – адренокортикальный рак

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Schteingart DE, Doherty GM, Gauger PG, et al. Management of patients with adrenal cancer: recommendations of an international consensus conference. *Endocr Relat Cancer*. 2005;12(3):667-80. DOI:10.1677/erc.1.01029
- Kerkhofs TMA, Verhoeven RHA, Van der Zwan JM, et al. Adrenocortical carcinoma: a population-based study on incidence and survival in the Netherlands since 1993. *Eur J Cancer*. 2013;49(11):2579-86. DOI:10.1016/j.ejca.2013.02.034
- Fassnacht M, Kroiss M, Allolio B. Update in Adrenocortical Carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(12):4551-64. DOI:10.1210/jc.2013-3020
- Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, Rosai JE. WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs. 4th ed., 2017.
- Sidhu S, Marsh DJ, Theodosopoulos G, et al. Comparative Genomic Hybridization Analysis of Adrenocortical Tumors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(7):3467-74. DOI:10.1210/jcem.87.7.8697
- Barreau O, de Reynies A, Wilmot-Roussel H, et al. Clinical and Pathophysiological Implications of Chromosomal Alterations in Adrenocortical Tumors: An Integrated Genomic Approach. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(2):E301-11. DOI:10.1210/jc.2011-1588
- Assié G, Letouze E, Fassnacht M, et al. Integrated genomic characterization of adrenocortical carcinoma. *Nat Genet*. 2014;46(6):607-12. DOI:10.1038/ng.2953
- Juhlin CC, Goh G, Healy JM, et al. Whole-Exome Sequencing Characterizes the Landscape of Somatic Mutations and Copy Number

- Alterations in Adrenocortical Carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(3):E493-502. DOI:10.1210/jc.2014-3282
9. Reincke M, Karl M, Travis WH, et al. p53 mutations in human adrenocortical neoplasms: immunohistochemical and molecular studies. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;78(3):790-4. DOI:10.1210/jcem.78.3.8126158
 10. Libè R, Groussin L, Tissier F, et al. Somatic TP53 mutations are relatively rare among adrenocortical cancers with the frequent 17p13 loss of heterozygosity. *Clin Cancer Res.* 2007;13(3):844-50. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-06-2085
 11. Wasserman JD, Zambetti GP, Malkin D. Towards an understanding of the role of p53 in adrenocortical carcinogenesis. *Mol Cell Endocrinol.* 2012;351(1):101-10. DOI:10.1016/j.mce.2011.09.010
 12. Bilimoria KY, Shen WT, Elaraj D, et al. Adrenocortical carcinoma in the United States. *Cancer.* 2008;113(11):3130-6. DOI:10.1002/cncr.23886
 13. Мельниченко Г.А., Стилиди И.С., Алексеев Б.Я., и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению аденокортикального рака. *Проблемы эндокринологии.* 2014;60(2):51-67 [Melnichenko GA, Stilidi IS, Alekseev BYa, et al. Federal clinical practice guidelines on the diagnostics and treatment of adrenocortical cancer. *Problems of Endocrinology.* 2014;60(2):51-67 (in Russian)].
 14. Fassnacht M, Allolio B. Clinical management of adrenocortical carcinoma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009;23(2):273-89. DOI:10.1016/j.beem.2008.10.008
 15. Allolio B, Fassnacht M. Clinical review: Adrenocortical carcinoma: clinical update. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(6):2027-37. DOI:10.1210/jc.2005-2639
 16. Pacak K. Preoperative Management of the Pheochromocytoma Patient. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(11):4069-79. DOI:10.1210/jc.2007-1720
 17. Kinney MAO, Narr BJ, Warner MA. Perioperative management of pheochromocytoma. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2002;16(3):359-69. DOI:10.1053/jcan.2002.124150
 18. Nieman LK. Approach to the Patient with an Adrenal Incidentaloma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(9):4106-13. DOI:10.1210/jc.2010-0457
 19. Sturgeon C, Shen WT, Clark OH, et al. Risk assessment in 457 adrenal cortical carcinomas: how much does tumor size predict the likelihood of malignancy? *J Am Coll Surg.* 2006;202(3):423-30. DOI:10.1016/j.jamcollsurg.2005.11.005
 20. Petersenn S, Richter PA, Broemel T, et al. Computed tomography criteria for discrimination of adrenal adenomas and adrenocortical carcinomas: analysis of the German ACC registry. *Eur J Endocrinol.* 2015;172(4):415-22. DOI:10.1530/EJE-14-0916
 21. Angeli A, Osella G, Ali A, Terzolo M. Adrenal Incidentaloma: An Overview of Clinical and Epidemiological Data from the National Italian Study Group. *Hormones.* 1997;47(4-6):279-83. DOI:10.1159/000185477
 22. Metser U, Miller E, Lerman H, et al. 18F-FDG PET/CT in the evaluation of adrenal masses. *J Nucl Med.* 2006;47(1):32-7.
 23. Mackie GC, Shulkin BL, Ribeiro RC, et al. Use of [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography in evaluating locally recurrent and metastatic adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(7):2665-71. DOI:10.1210/jc.2005-2612
 24. Leboulleux S, Dromain C, Bonniaud G, et al. Diagnostic and prognostic value of 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in adrenocortical carcinoma: a prospective comparison with computed tomography. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(3):920-5. DOI:10.1210/jc.2005-1540
 25. Creemers SG, Hofland LJ, Korpershoek E, et al. Future directions in the diagnosis and medical treatment of adrenocortical carcinoma. *Endocr Relat Cancer.* 2016;23(1):R43-69. DOI:10.1530/ERC-15-0452
 26. Livhits M, Li N, Yeh MW, Harari A. Surgery is associated with improved survival for adrenocortical cancer, even in metastatic disease. *Surgery.* 2014;156(6):1531. DOI:10.1016/j.surg.2014.08.047
 27. Hahner S, Fassnacht M. Mitotane for adrenocortical carcinoma treatment. *Curr Opin Investig Drugs.* 2005;6(4):386-94.
 28. Puglisi S, Calabrese A, Basile V, et al. New perspectives for mitotane treatment of adrenocortical carcinoma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2020;34(3):101415. DOI:10.1016/j.beem.2020.101415
 29. Bellantone R, Ferrante A, Boscherini M, et al. Role of reoperation in recurrence of adrenal cortical carcinoma: results from 188 cases collected in the Italian National Registry for Adrenal Cortical Carcinoma. *Surgery.* 1997;122(6):1212-8. DOI:10.1016/s0039-6060(97)90229-4
 30. Allolio B, Fassnacht M. Adrenocortical Carcinoma: Clinical Update. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(6):2027-37. DOI:10.1210/jc.2005-2639
 31. Grubbs EG, Callender GG, Xing Y, et al. Recurrence of Adrenal Cortical Carcinoma Following Resection: Surgery Alone Can Achieve Results Equal to Surgery Plus Mitotane. *Ann Surg Oncol.* 2010;17(1):263-70. DOI:10.1245/s10434-009-0716-x
 32. Fassnacht M, Johanssen S, Quinkler M, et al. Limited prognostic value of the 2004 International Union Against Cancer staging classification for adrenocortical carcinoma. *Cancer.* 2009;115(2):243-50. DOI:10.1002/cncr.24030
 33. Libè R, Borget I, Ronchi CL, et al. Prognostic factors in stage III-IV adrenocortical carcinomas (ACC): an European Network for the Study of Adrenal Tumor (ENSAT) study. *Ann Oncol.* 2015;26(10):2119-25. DOI:10.1093/annonc/mdv329
 34. Margonis G, Kim Y, Tran T, et al. Outcomes Following Resection of Cortisol-secreting Adrenocortical Carcinoma. *Am J Surg.* 2015;211. DOI:10.1016/j.amjsurg.2015.09.020
 35. Terzolo M, Berruti A. Adjunctive treatment of adrenocortical carcinoma. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2008;15(3):221-6. DOI:10.1097/MED.0b013e328282fdf4c0
 36. Terzolo M, Baudin AE, Ardito A, et al. Mitotane levels predict the outcome of patients with adrenocortical carcinoma treated adjuvantly following radical resection. *Eur J Endocrinol.* 2013;169(3):263-70. DOI:10.1530/EJE-13-0242
 37. Nader N, Raverot G, Emptoz-Bonneton A, et al. Mitotane Has an Estrogenic Effect on Sex Hormone-Binding Globulin and Corticosteroid-Binding Globulin in Humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(6):2165-70. DOI:10.1210/jc.2005-2157
 38. Kroiss M, Quinkler M, Lutz WK, et al. Drug interactions with mitotane by induction of CYP3A4 metabolism in the clinical management of adrenocortical carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011;75(5):585-91. DOI:10.1111/j.1365-2265.2011.04214.x
 39. Berruti A, Grisanti S, Pulzer A, et al. Long-Term Outcomes of Adjuvant Mitotane Therapy in Patients With Radically Resected Adrenocortical Carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(4):1358-65. DOI:10.1210/jc.2016-2894
 40. Fassnacht M, Terzolo M, Allolio B, et al. Combination Chemotherapy in Advanced Adrenocortical Carcinoma. *N Engl J Med.* 2012;366(23):2189-97. DOI:10.1056/NEJMoa1200966

Статья поступила в редакцию / The article received: 02.06.2022



OMNIDOCTOR.RU