Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

«Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра онкологии и лучевой терапии с курсом ПО

Зав. Кафедрой: д.м.н. профессор Зуков Руслан Александрович

**Реферат**

Тема: Рак коры надпочечника

Проверил: Руководитель ординатуры, к.м.н. доцент Гаврилюк Дмитрий Владимирович

Выполнила: Клинический ординатор 1 года обучения

По специальности 31.08.57 Онкология Кривенченко Елена Алексеевна

Красноярск ,2022г

Содержание

Введение

Этиология и патогенез

Классификация

Клинические признаки и симптомы

Диагностика

Лечение

Прогноз

Список литературы

**Введение**

*Рак коры надпочечника или адренокортикальный рак (АКР)* — редкая агрессивная зло‑ качественная опухоль, исходящая из коркового слоя надпочечника. Заболеваемость состав‑ ляет 1–2 случая на 1 миллион населения, смертность не превышает 0,2% смертей от всех злокачественных новообразований. У взрослых пациентов агрессивность течения и темпы прогрессирования болезни выше, чем у детей. Около 60% опухолей — гормонально активные и продуцируют кортизол, половые гормоны, альдостерон. Рак коры надпочечника в Российской Федерации входит в перечень орфанных заболеваний. Лечение предпочтительнее проводить в специализированных медицинских учреждениях

**Этиология и патоенез**

Канцерогенез при АКР обусловлен драйверными мутациями ряда генов и активацией соответствующих сигнальных путей [. В большинстве случаев эти мутации возникают спонтанно в соматических клетках коры надпочечника, приводя к спорадическим случаям заболевания. Также в основе патогенеза АКР могут лежать герминативные мутации: в этом случае заболевание будет наблюдаться в рамках того или иного наследственного синдрома . Описано несколько наследственных синдромов, компонентом которых является АКР (Табл. 1). В рамках всех синдромов отмечается низкая фенотипическая пенетрантность АКР, в связи с чем, проследить наследственный характер заболевания анамнестически достаточно сложно. Самым распространенным наследственным синдромом, включающим АКР, является синдром Ли-Фраумени, обнаруживаемый в большинстве случаев АКР в детском возрасте – до 80% всех пациентов; он также является самой частой причиной наследственного АКР во взрослом возрасте – до 5% всех случаев заболевания. Распространенность остальных синдромов, ассоциированных с АКР, составляет от долей процента до 3-4% среди взрослых пациентов с АКР

Генез синдрома Ли-Фраумени связан с инактивирующей мутацией в гене TP53, генесупрессоре опухолевого роста. Синдром характеризуется развитием сарком мягких тканей, рака молочной железы, новообразований головного мозга, лейкозов и АКР. Он наиболее часто встречается в южных регионах Бразилии, где 0,3% популяции являются носителями герминативной мутации R337H в гене TP53. В основе патогенеза синдрома Линча лежат герминативные мутации в одном из генов системы репарации ДНК (MSH2, MSH6, MLH1, PMS2), что приводит к развитию рака проксимальных отделов толстой кишки (до 80% случаев синдрома Линча). Помимо колоректального рака и АКР, у пациентов с синдромом Линча повышены риски злокачественных образований других локализаций: рака эндометрия (50-71% случаев синдрома Линча), почечной лоханки, мочевого пузыря, мочеточников, яичников, желудка, тонкой кишки, поджелудочной железы, а также глиобластом головного мозга и опухолей сальных желез. Могут наблюдаться такие кожные проявления, как кератоакантомы и пятна цвета «кофе с молоком». Синдром множественных эндокринных неоплазий (МЭН) 1 типа обусловлен герминативными мутациями в гене-супрессоре опухолевого роста MEN1. Наиболее распространенным фенотипом адренокортикальных поражений, наблюдаемым при синдроме МЭН 1 типа, являются односторонняя или двусторонняя гиперплазия коры надпочечников и аденомы. Эти поражения встречаются у 45–55% пациентов с МЭН 1 и могут быть гормонально-активными или нефункциональными. Распространенность АКР в рамках синдрома МЭН 1 типа достигает 22%. Другими проявлениями синдрома МЭН 1 типа наиболее часто являются гиперплазия или опухоли околощитовидных желез, 10 приводящие к первичному гиперпаратиреозу, панкреатические нейроэндокринные опухоли, опухоли гипофиза. АКР также может выявляться в составе синдромов Гарднера (аденоматозный полипоз кишки), Беквита-Видемана, комплекса Карни, нейрофиброматоз 1 типа. Доля этих синдромов в структуре АКР, по данным литературы, не превышает 1%

**Классификация**

**Гистологическая классификация ВОЗ опухолей коры надпочечников, 2017**

Адренокортикальный рак 8370/3

Адренокортикальная аденома 8370/0

Опухоли стромы полового тяжа 8590/1

Аденоматоидная опухоль 9054/0

Мезенхимальные и стромальные опухоли

Миелолипома 8870/0

Шваннома 9560/0

Гематолимфоидные опухоли

Вторичные опухоли

Морфологические коды приведены в соответствии с Международной

**Стадирование АКР** проводят по классификации TNM Американскогообъединенного комитета по раку (AJCC)/Союза международного контроля над раком(UICC) 8-го пересмотра (2017 г.) и по классификации Европейской рабочей группы поизучению опухолей надпочечников (ENSAT, European Network for the Study of Adrenal Tumors)

Клиническое стадирование АКР осуществляется на предоперационном этапе на

основании результатов визуализирующих диагностических методов. После проведенияхирургического лечения для надлежащего стадирования АКР необходимо гистологическоеподтверждение (pTNM).

Первичная опухоль (T/pT). Критерий Т отражает распространенность первичнойопухоли и содержит следующие градации:

Тх: Первичная опухоль не может быть оценена

T0: нет данных о наличии первичной опухоли

T1: размер опухоли ≤ 5 cм;

T2: размер опухоли > 5 cм;

T3: опухоль любого размера с локальной инвазией, без вовлечения окружающих

органов\*;

T4: опухоль любого размера с инвазий опухоли в окружающие органы и/или тромбоз

нижней полой вены (НПВ) и/или тромбоз почечной вены.

\* Окружающими органами являются: почка, диафрагма, крупные сосуды,

поджелудочная железа, печень.

Регионарные лимфатические узлы (N/pN). Критерий N указывает на наличие или

отсутствие метастазов в регионарных лимфатических узлах

Nx: регионарные лимфоузлы не могут быть оценены;

N0: отсутствие метастатического поражения лимфоузлов;

N1: метастатическое поражение лимфоузлов

Регионарными считаются лимфоузлы ворот почки, парааортальные и

паракавальные. Сторона поражения надпочечника не учитывается.

Отдаленные метастазы (M). Критерий М характеризует наличие или отсутствие

отдаленных метастазов:

М0: отдаленных метастазов отсутствуют

M1: отдаленные метастазы присутствуют

**Клинические признаки и симптомы**

Клинические симптомы АКР определяется функциональной активностью, размером и степенью распространенности опухоли. У взрослых синдром Кушинга и вирилизация чаще всего связаны с избытком кортизола и надпочечниковых андрогенов (35%), может встре‑ чаться изолированный синдром Кушинга (30%) или только вирилизация (20%). Опухоль, секретирующая эстрогены, составляет 10%, альдостерон — 2%. У детей обычно наблюдается избыточная секреция андрогенов (55%) либо андрогенов в сочетании с кортизолом (≈30%). «Чистый» синдром Кушинга регистрируется менее чем у 5% больных детей.

**Диагностика**

Диагноз АКР основывается на данных осмотра, результатах инструментальных методовтобследования и патоморфологическом заключении. Диагностика производится в рамкахтдифференциального диагноза с другими опухолями надпочечников, наиболее часто выявляемыми случайно. В случае обнаружения опухоли надпочечника размером более 1 см в первую очередь рекомендовано определить гормональную активность данного образования.

Дооперационная морфологическая диагностика при подозрении на первичную злокачественную опухоль надпочечника проводится редко. Пункционная биопсия целесообразна лишь при подозрении на метастатическое поражение надпочечников, при котором чувствительность цитологического исследования составляет 80–86%. При других вариантах опухолей надпочечников диагностическая ценность предоперационной пункционной биопсии низкая и связана с риском таких осложнений как разрыв капсулы опухоли с перитонеальной диссеминацией, развитием гипертонического криза у пациентов с феохромоцитомой.

Первичное обследование должно быть проведено до всех видов лечебных воздействий включает в себя:

• сбор анамнеза и физикальный осмотр;

• подавляющий тест с 1 мг дексаметазона (в 23.00) и последующим определением

кортизола в сыворотке крови в утренние часы;

• определение АКТГ в сыворотке крови в утренние часы;

• определение экскреции свободного кортизола в суточной моче;

• определение стероидных гормонов сыворотки крови (дегидроэпиандростеронсульфат, 17‑оксипрогестерон, андростендион, тестостерон, 17‑β-эстрадиол у мужчини женщин в менопаузе);

• определение соотношения между уровнем альдостерона и активностью ренинаплазмы (у пациентов с АГ и/или гипокалиемией);

• развернутый клинический и биохимический анализы крови, расширенную коагулограмму;

• УЗИ органов брюшной полости, КТ органов брюшной полости с в/в контрастированием;

• R-графию органов грудной клетки, КТ органов грудной клетки;

• сцинтиграфию костей скелета (при подозрении на метастатическое поражение костей скелета);

• МРТ/КТ головного мозга с в/в контрастированием (при подозрении на метастатиче‑

ское поражение головного мозга);

• ПЭТ с 18ФДГ/ПЭТ-КТ;

• прямую ангиографию (для оценки инвазии крупных сосудов, опухолевого тромбоза

почечной вены и НПВ);

• определение уровня MSI опухоли (ПЦР, ИГХ).

**Лабораторная диагностика**

При выявлении опухоли надпочечника размером более 1 см в первую очередь рекомендовано исключить гормональную активность образования, которая может проявляться гиперкатехоламинемией, АКТГ-независимым гиперкортицизмом, первичным гиперальдостеронизмом. Важным компонентом синдрома гиперкортицизма при АКР являются электролитные расстройства (гипокалиемия, гипернатриемия), которые обусловлены влиянием избытка кортизола на почки. Гиперкортицизм при АКР сопровождается нарушением углеводного и липидного обмена (повышение уровня глюкозы крови, увеличение концентрации в плазмесвободных жирных кислот и триглицеридов).

**Топическая диагностика**

Важную роль в диагностике злокачественного потенциала опухоли надпочечника, ее плотности, размеров, связи с окружающими структурами играет трехфазное КТ-исследо‑ вание. ПЭТ/КТ с применением 18ФДГ позволяет определить распространенность, размеры,плотность и метаболическую активность образования.

**Морфологическая диагностика**

Морфологическая диагностика опухоли надпочечника основывается на изучении злокачественного потенциала опухоли с помощью одной из схем балльной оценки. В настоящее время к широкому применению рекомендованы критерии Weiss как наиболее информативные и простые для повсеместного использования. При наборе 3 баллов и более по Weiss-шкале выставляется диагноз АКР.При сомнительной органной принадлежности для дифференциальной диагностикибольшое значение приобретает ИГХ исследование. Определение Ki-67 клеток опухоли играетважную прогностическую роль как при локализованном, так и при распространенном АКР. При повышении индекса Ki-67 более 10–15% вероятность рецидива АКР после R0‑резекции составляет не менее 80%.

**Лечение**

***Лечение локализованных стадий рака коры надпочечника***

Хирургическое удаление опухоли единым блоком без повреждения капсулы опухоли при локализованных стадиях болезни (I–III ст.) — единственный метод, позволяющий излечить боль‑ ного АКР. Нарушение капсулы опухоли практически в 100% наблюдений приводит к местным рецидивам. Хирургический метод также применим в случае локального рецидива болезни. Ретроспективный анализ небольших исследований показал увеличение выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости при метастазэктомиях. У пациентов с нерезектабельной опухолью и с отдаленными метастазами циторедуктив‑ ная операция позволяет добиться клинического улучшения при гормонопродуцирующих опухолях за счет уменьшения объема опухолевой массы, уменьшения болевого синдрома, снижения гормональной нагрузки и создания благоприятных условий для последующего проведения лекарственной терапии.

*Лучевая терапия*

Лучевая терапия на послеоперационное ложе снижает риск локального рецидива, не влияя на безрецидивную выживаемость и продолжительность жизни больных. Паллиативная ЛТ может использоваться при метастатическом поражении костей, головного мозга, а также может быть рекомендована в качестве дополнительного метода местного воздействия после нерадикального хирургического лечения (резекция R1).

*Лекарственная терапия*

АДЪЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ При высоком риске рецидива болезни (микроскопическая инвазия в сосуды, капсулу опухоли, Ki-67>10%, повреждение капсулы опухоли во время операции, III стадия, резекция R1) рекомендована адъювантная терапия. В качестве адъювантной лекарственной терапии применяется ингибитор стероидогенеза митотан, который проявляет адренолитическую активность, действуя на пучковую и частично сетчатую зону, и приводит к клеточной деге‑ нерации коры надпочечника, не затрагивая клубочковую зону. Наряду с противоопухолевым воздействием митотан повреждает внутриклеточные ферменты, участвующие в синтезе сте‑ роидов, и таким образом снижает интенсивность надпочечникового стероидогенеза. Средняя продолжительность приема митотана в качестве адъювантной терапии составляет 2 года, но не должна превышать 5 лет. Назначение адъювантной ХТ при раке коры надпочечника остается предметом дискуссий и не рекомендовано к использованию в рутинной клинической практике. В некоторых слу‑ чаях при очень высоком риске рецидива (Ki 67>30%, наличие опухолевого тромба в нижней полой вене, IV стадия или резекция R1) в качестве адъювантной терапии к митотану может добавлена комбинация противоопухолевых препаратов этопозида и цисплатина в количе‑ стве от 4 до 6 курсов. 488 П

***ЛЕЧЕНИЕ РАСПРОСТРАНЕННОГО АКР***

Пациенты с неоперабельным АКР, наличием распространённого метастатического про‑ цесса после резекции первичной опухоли, быстрым прогрессированием заболевания должны получать цитотоксическую терапию в комбинации с митотаном. Пациенты с медленным прогрессированием, олигометастатической болезнью в качестве первичного лечения могут получать монотерапию митотаном, возможно в комбинации с цито‑ редуктивными операциями. При распространенных формах АКР эффективность монотерапии митотаном составляет от 13 до 31%. Наиболее эффективной схемой 1 линии ХТ при распространенном раке коры надпочеч‑ ника является комбинация этопозида, доксорубицина и цисплатина на фоне постоянного приема митотана (EDP-M). Результаты 2‑й и последующих линий лечения метастатического АКР неудовлетвори‑ тельные. В качестве 2 линии может применяться комбинация гемцитабина и капецитабина на фоне постоянного приема митотана. У 4–5% больных АКР выявляются нарушения системы репарации ДНК (dMMR, MSI-H). Таким больным в качестве 2‑й и последующих линий может быть рекомендован пемброли‑ зумаб. Как правило, распространенный АКР имеет тенденцию к быстрому прогрессирова‑ нию на фоне ХТ. Медиана продолжительности жизни у этих больных не превышает 12 мес. Однако у небольшого числа пациентов с распространенным АКР отмечается индолентное течение болезни.

*Гормонозаместительная терапия при приеме митотана*

В связи с возможностью блокирования синтеза кортизола и опасностью развития острой надпочечниковой недостаточности больные должны получать заместительную терапию ГКС: • гидрокортизон 50–75 мг/сут. или • кортизона ацетат 75–100 мг/сут. Оценка адекватности заместительной терапии производится по клиническим критериям. Оценивать минералокортикоидную недостаточность необходимо по уровню электролитов с последующей коррекцией флудрокортизоном. Гипогонадизм у мужчин оценивается по клиническим проявлениям (эректильная дисфункция, гинекомастия) и подтверждается гормональной оценкой с последующим назначением заместительной терапии. Вторичный гипотиреоз (ТТГ — норма, свободный Т4 снижен) также требует заместительной терапии.

**Прогноз**

В основном зависит от стадии заболевания: 5‑ти летняя выживаемость при I стадии в среднем составляет 74–82%, для II стадии — 61–64%, при III–44–50%, при IV — 6–13% соот‑ ветственно. Общая, нестратифицированная по стадиям, 5‑летняя выживаемость колеблется от 16 до 38%, после радикального хирургического лечения — 38–62%. При распространенных формах заболевания (более 40% больных на момент диагностики) значительное отрицатель‑ ное влияние на сроки выживания оказывает синдром гиперкортицизма.

**Список литературы**

Клинические рекомендации Рак коры надпочечника 2020г

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ РАКА КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКА 2020г

Селиванова Л.С., Рослякова А.А., Коваленко Ю.А., Боголюбова А.В., Тертычный А.С., Бельцевич Д.Г., Абросимов А.Ю., Мельниченко Г.А. Современные критерии диагностики адренокортикального рака. Архив патологии. 2019;81(3):66-73.

Мельниченко Г.А., Стилиди И.С., Алексеев Б.Я., Горбунова В.А., Бельцевич Д.Г., Райхман А.О., Кузнецов Н.С., Жуков Н.В., Бохян В.Ю. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению адренокортикального рака. Проблемы эндокринологии. 2014; 60(2): 51-67. doi: 10.14341/probl201460251-67

Селиванова Л.С., Рослякова А.А., Боголюбова А.В., Тертычный А.С., Бельцевич Д.Г., Абросимов А.Ю., Мельниченко Г.А. Молекулярно-генетические маркеры и критерии прогноза адренокортикального рака. Архив патологии. 2019;81(5):92-96. doi: 10.17116/patol20198105192