

С.С. Харнас,
д.м.н., профессор кафедры факультетской хирургии
№ 1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Л.И. Ипполитов,
к.м.н., заведующий хирургическим отделением
№ 2 университетской клинической больницы № 1
Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

С.П. Ветшев,
к.м.н., доцент кафедры факультетской хирургии № 1
Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Г.В. Полуни,
к.м.н., врач-хирург хирургического отделения
№ 2 университетской клинической больницы № 1
Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

С.В. Стефанков,
к.м.н., врач-онколог университетской клинической
больницы № 1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

А.С. Слободяник,
клинический ординатор кафедры факультетской
хирургии № 1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

А.А. Коваленко,
врач-хирург лечебно-диагностического отделения
№ 1 университетской клинической больницы № 1
Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

S.S. Kharnas,
MD, prof. of the chair of faculty surgery № 1
of the I.M. Sechenov First MSMU

L.I. Ippolitov,
PhD, head of surgical department № 2 of university
hospital № 1 of the I.M. Sechenov First MSMU

S.P. Vetshev,
PhD, associate prof. of the chair of faculty surgery № 1
of the I.M. Sechenov First MSMU

G.V. Polunin,
PhD, surgeon of surgical department № 2 of university
hospital № 1 of the I.M. Sechenov First MSMU

S.V. Stefankov,
PhD, oncologist of university hospital № 1
of the I.M. Sechenov First MSMU

A.S. Slobodyanik,
clinical resident of the chair of faculty surgery № 1
of the I.M. Sechenov First MSMU

A.A. Kovalenko,
surgeon of medical-diagnostic department № 1
of university hospital № 1 of the I.M. Sechenov
First MSMU

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ АДРЕНКОРТИКАЛЬНОГО РАКА

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF ADRENOCORTICAL CANCER

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Сергей Саулович Харнас, профессор кафедры факультетской хирургии № 1 лечебного факультета

Адрес: 119435, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 6, стр. 1

Телефон: 8 (499) 248-75-59

E-mail: s_s_kharnas@mail.ru

Статья поступила в редакцию: 23.11.2012

Статья принята к печати: 14.01.2013

Аннотация. Цель исследования: оценить непосредственные и отдаленные результаты лечения адренокортикального рака. **Материалы и методы:** Анализу подвергли результаты обследования и лечения 31 больного адренокортикальным раком. **Результаты:** Безрецидивное течение заболевания до 5 лет отметили в 29,2% наблюдений. В 16,1% наблюдений выполнили повторные операции по поводу местного рецидива опухоли и (или) отдаленных метастазов. **Заключение:** Хирургическое вмешательство остается единственным методом радикального лечения больных адренокортикальным раком. Основными условиями радикальности операции следует считать удаление надпочечника с окружающей клетчаткой, а также клетчатки аортокавального промежутка. Улучшение отдаленных результатов возможно при раннем выявлении заболевания, тщательном динамическом наблюдении в послеоперационном периоде, разработке более эффективных схем химиотерапии, проведении по показаниям биотерапии, осуществлении циторедуктивных операций при невозможности радикального вмешательства.

Annotation. The goal of investigation is to evaluate the immediate and long-term results of treatment of adrenocortical cancer. *Materials and methods:* the analysis was applied to the results of examination and treatment of 31 patients with adrenocortical cancer. *Results:* disease-free for up to 5 years of the disease observed in 29,2% of cases. In 16,1% of cases took place a second surgery for local recurrence of the tumor and (or) distant metastases. *Conclusion:* surgical intervention remains the only method of radical treatment of adrenocortical cancer. The main conditions for radical surgery should be considered as removing the adrenal gland to the surrounding tissue as well as fiber aortocaval gap. Improving long-term outcome is possible with early detection of the disease, careful dynamic monitoring in the postoperative period, the development of more effective chemotherapy regimens carrying on the testimony of biotherapy, implementation of cytoreductive operations with impossibility of radical intervention.

Ключевые слова. Надпочечники, аденокортикальный рак, адrenaлэктомия, химиотерапия, биотерапия.

Key words. Adrenals, adrenocortical cancer, adrenalectomy, chemotherapy, biotherapy.

ВВЕДЕНИЕ

Аденокортикальный рак (АКР) — редкая злокачественная опухоль, отличающаяся агрессивным течением. Частота АКР в популяции достигает 1–2 на 1 млн и составляет порядка 0,2% всех злокачественных опухолей. Ежегодно выявляют 0,8 наблюдений на 1 млн в год. Средний возраст заболевших составляет 53–55 лет [1–4]. Для АКР характерно лимфогенное и гематогенное метастазирование. Наиболее часто выявляют метастатическое поражение печени, легких, парааортальных и интра-торакальных лимфатических узлов, плевры, брюшины, костей. Также наблюдают распространение опухоли по забрюшинной клетчатке и прорастание в соседние анатомические структуры. Несмотря на развитие опухоли из эндокринного органа примерно в половине наблюдений отсутствует гормональная активность с характерной клинической симптоматикой. Подобные неактивные АКР часто оказываются случайной находкой диагностических исследований, предпринятых по поводу других заболеваний.

Классификация по стадиям заболевания основывается на критериях McFarlane-Sullivan, предложенных еще в 1978 г. [5]. Согласно этой классификации, I ст. соответствует опухоль менее 5 см, II ст. диагностируют при опухоли более 5 см, III ст. — при инфильтративном росте опухоли или метастазах в регионарных лимфатических узлах, IV ст. — прорастании опухоли в прилежащие органы или отдаленных метастазах.

На ее основе Международным союзом по борьбе с раком (UICC) в 2009 г. была разработана действующая классификация АКР [3]. Эта классификация не лишена недостатков и противоречий, заключающихся во взаимосвязи стадий заболевания и выживаемости. В частности, было установлено, что выживаемость больных АКР II и III ст. почти не отличается. Также не обнаружено значимых различий выживаемости пациентов с инвазией опухоли в прилежащие органы (IV ст.) и прорастанием опухоли в окружающую клетчатку (III ст.). Кроме того, выживаемость больных АКР

IV ст. только с инвазией в окружающие структуры больше, чем у пациентов, имеющих отдаленные метастазы АКР [6].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Ретроспективно анализировали истории болезни 31 пациента. Среди обследованных было 9 мужчин и 22 женщины, возраст которых варьировался от 21 до 71 года (ср. возраст $52 \pm 7,5$ года). Односторонняя локализация опухоли выявлена в 27 наблюдениях, первично-множественный синхронный рак обоих надпочечников — в 1 наблюдении. У 3 больных злокачественное поражение надпочечников развилось в рамках первично множественного метакронного рака. Гормональная активность опухолей выявлена у 15 (48,3%) больных: синдром Иценко-Кушинга — у 13 (41,9%), синдром Конна — у 1 (3,2%), вирилизирующий синдром — у 1 (3,2%). У 16 (51,7%) больных опухоль была гормонально неактивной. При этом у 13 пациентов новообразование было выявлено случайно, у 3 больных — при динамическом наблюдении после ранее перенесенных онкологических заболеваний. Минимальный размер опухоли составил 2,2 см, максимальный — 20 см.

Для уточнения диагноза выполняли исследование гормонального профиля, УЗИ и КТ. По показаниям применяли ангиографические технологии.

Было прооперировано 27 пациентов. В 18 наблюдениях была выполнена односторонняя адrenaлэктомия из торакофренотомного доступа, в 8 — адrenaлэктомия из лапаротомного доступа, при этом в 1 наблюдении выполнена двусторонняя адrenaлэктомия. Также выполнена 1 правосторонняя лапароскопическая адrenaлэктомия.

Интраоперационно было установлено, что в 2 наблюдениях опухоль распространялась в просвет левой почечной вены, в 1 наблюдении опухоль правого надпочечника прорастала в нижнюю полую вену с распространением опухолевого тромба до правого предсердия. В этих ситуациях опухолевые тромбы удаляли после резекции небольшого фрагмента магистрального венозного сосуда. В одном наблюдении опухоль прорастала в верхний полюс почки —

выполнена нефрэктомия. Осложнений и летальных исходов после оперативного лечения не было.

Четверо больных с IV стадией заболевания и метастатическим поражением печени и легких не были оперированы. Этим пациентам выполняли биопсию метастазов печени, в дальнейшем назначали системную поликомпонентную химиотерапию, биотерапию препаратом октреотид. Одной пациентке с метастатическим поражением печени, диагностированным после ранее выполненной левосторонней адреналэктомии, сделали селективную химиоэмболизацию метастазов печени. Еще одной пациентке с метастатическим поражением печени выполнили склерозирование метастазов печени этанолом.

Пациенты после перенесенной операции не могли получать стандартную адъювантную химиотерапию ввиду отсутствия в РФ базового препарата, назначаемого при этой локализации рака — митотана.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При УЗИ опухоли имели неправильную, полигональную структуру, неровные контуры, кальцинаты (рис. 1). При КТ признаками злокачественной опухоли были нечеткие, неровные контуры, признаки инвазии окружающих тканей, неоднородная структура опухоли, наличие кальцинатов, высокая нативная плотность, значительный градиент контрастности, неоднородность контрастирования, размер более 4 см. При КТ АКР был заподозрен в большинстве наблюдений, чувствительность метода достигла 96,7%. Кроме того, во всех наблюдениях метод позволил заподозрить инвазию опухоли в окружающие органы, подтвержденную интраоперационно (рис. 2). Бессимптомно протекающий АКР в 80% наблюдений был выявлен случайно при УЗИ или КТ, которые предпринимали по поводу иных заболеваний.



Рис. 1. Ультразвуковая сканограмма. АКР правого надпочечника. Стрелками указаны: 1 — опухоль надпочечника, 2 — почка

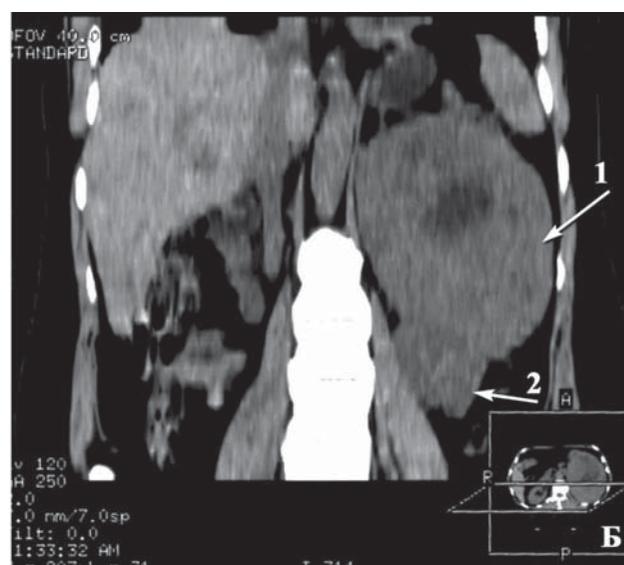
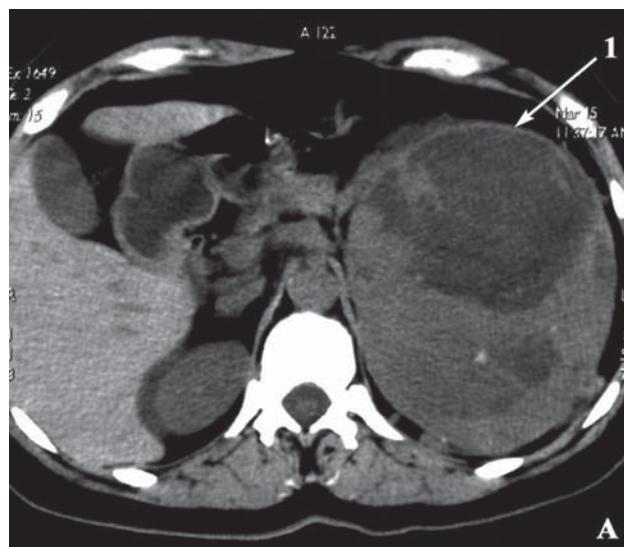


Рис. 2. Спиральная компьютерная томограмма. АКР левого надпочечника с инвазией в верхний полюс левой почки. А — аксиальная проекция. Б — фронтальная проекция. Стрелками указаны: 1 — опухоль надпочечника, 2 — верхний полюс левой почки

Различные ангиографические исследования (артериография, флебография) выполнены у 9 пациентов. Показаниями к назначению этих исследований считали подозрение на инвазию опухоли в соседние органы и крупные сосуды. Стоит отметить, что последнее ангиографическое исследование было предпринято в 2004 г. Ангиографические технологии уступили место мультиспиральной КТ с внутривенным контрастированием.

При первичном обследовании I ст. заболевания (T1–N0M0) диагностирована у 6 больных, II–III ст. (T2–3N0M0) — у 17, IV ст. без отдаленных метастазов (T4–N0M0) — у 4, IV ст. с отдаленными метастазами (T2–4N0M1) — у 4. После перенесенного оперативного вмешательства ни в одном на-

блюденни не было выявлено поражения локорегионарных лимфоузлов. В ряде наблюдений это могло быть связано с неполной лимфаденэктомией при осуществлении операции из торакофрентоного доступа. Учитывая изложенное, при подозрении на АКР в последнее время стали выполнять адrenaлэктомию исключительно из лапаротомного доступа для осуществления полноценной лимфаденэктомии с иссечением паранефральной и аортокавальной клетчатки.

Отдаленные результаты оценили у 24 больных. Безрецидивное течение заболевания в сроки до 5 лет наблюдали у 7 (29,2%) пациентов. Десять (41,7%) больных умерли в сроки от 14 до 37 мес от генерализации опухолевого процесса, сопровождавшегося метастатическим поражением печени, легких и костей. У 2 (8,3%) больных местный рецидив сочетался с появлением отдаленных метастазов. Эти больные в последующем получали химиотерапевтическое лечение, симптоматическую терапию, и продолжительность их жизни составила 9 и 14 мес. соответственно.

Только местный рецидив выявлен у 3 (12,5%) пациентов: у 2 в течение первого года после операции и у одного — через 8 лет. Пациенты с местным рецидивом заболевания без отдаленных метастазов оперированы повторно, было выполнено удаление опухолей. В дальнейшем у 1 из этих пациентов еще трижды развивался местный рецидив опухоли, по поводу которого предпринимали повторные операции. Смерть пациента наступила через 5,5 лет после первой операции в результате генерализации опухолевого процесса. Пациент с местным рецидивом, обнаруженным через 8 лет после первой операции, был также оперирован, однако через 6 мес. после повторной операции вновь развился местный рецидив с метастатическим поражением легких. Выполнена циторедуктивная операция. В дальнейшем на фоне биотерапии октреотидом пациент прожил 8 мес.

У 2 (8,3%) больных, перенесших левостороннюю адrenaлэктомию, через год после операции был диагностирован местный рецидив с метастатическим поражением правой доли печени. В 1 наблюдении выполнено удаление рецидивной опухоли с левосторонней нефрэктомией и правосторонней гемигепатэктомией. В последующем по поводу выявленного метастаза в левой доле печени больной 3 раза проводили суперселективную химиоэмболизацию метастаза левой доли печени, 8 раз — поликомпонентную системную химиотерапию. Кроме того, после получения результатов иммуногистохимического исследования метастазов к проводимой терапии добавлен синтетический аналог соматостатина, иммунотерапия (интерферон α , неспецифические иммуностимуляторы). У другого больного удаление рецидивной опухоли надпочечника сочетали со

склерозированием метастазов в печени этанолом. В дальнейшем проводили поликомпонентную системную химиотерапию.

Рецидив или генерализация метастатического процесса у больных гормонально активными опухолями, как правило, сопровождались рецидивом клинической картины заболевания. Однако в 1 наблюдении злокачественной кортикоостеромы неоднократные местные рецидивы опухоли не сопровождались избыточной гормональной активностью. Еще в 1 наблюдении при рецидиве зафиксирована смена гормональной активности с минералокортицизма на тотальный гиперкортицизм. Такие изменения отмечены некоторыми исследователями [7]. Подобное поведение опухоли заставляет с повышенной осторожностью относиться к наблюдению за больными в послеоперационном периоде, не полагаясь только на клиническую картину, но и выбирая более активную диагностическую тактику с использованием инструментальной диагностики.

Хирургическое вмешательство остается единственным методом радикального лечения больных АКР. Основные пути метастазирования при АКР — лимфогенный и гематогенный. С целью предотвращения локорегионарного рецидива и лимфогенного метастазирования следует выполнять адrenaлэктомию с широким иссечением клетчатки, окружающей надпочечник с опухолью единым блоком, а также клетчатки аортокавального промежутка. Учитывая, что АКР представлен, как правило, новообразованием больших размеров, а саму опухоль при мобилизации легко травмировать, рассматриваем лапароскопическую адrenaлэктомию как потенциально опасное вмешательство, способное привести к диссеминации опухоли по брюшной полости. Подобной же позиции придерживается большинство Европейских хирургических центров [8, 9]. По этой причине представляет интерес исследование B.S. Miller и соавт. Авторы отметили более раннее развитие местного рецидива среди пациентов, оперированных лапароскопически по сравнению с больными, оперированными из лапаротомного доступа [10].

Стоит отметить, что с появлением новых хирургических технологий произошла эволюция взглядов на лечение АКР в сторону более активного оказания хирургической помощи больным с рецидивирующим течением рака и отдаленными метастазами. Успешный опыт лечения пациента на протяжении 5,5 лет, перенесшего в общей сложности 5 оперативных вмешательств по поводу рецидива, перекликается с опытом других авторов [8, 11].

Среди оперированных по поводу АКР больных рецидив заболевания и генерализация опухолевого процесса выявлены в 70,8% наблюдений, из них в 93% наблюдений признаки прогрессирования за-

болевания отмечены в течение первого года. По-видимому, при отсутствии рецидива опухоли в течение года после хирургического лечения, можно предполагать благоприятный прогноз.

При обнаружении метастазов в печени после удаления опухоли надпочечника возможно проведение селективной химиоэмболизации, склерозирования этанолом или радиочастотной абляции. Наихудший прогноз заболевания ассоциирован с секрецией опухолью кортизола и развитием синдрома Иценко-Кушинга, который влечет специфические осложнения, характерные для синдрома гиперкортицизма [12, 13].

Лечение пациентов с АКР редко приводит к излечению. Пятилетняя выживаемость, по сведениям большинства исследователей и собственным данным, не превышает 30%. Большинство больных погибает в течение первого года после хирургического лечения вследствие отдаленных метастазов, что диктует необходимость разработки эффективных схем адъювантной химиотерапии [8]. Ряд авторов предлагает принимать решение о необходимости адъювантной химиотерапии после проведения иммуногистохимического исследования. Индекс пролиферативной активности Ki67 > 20% может рассматриваться как показание к адъювантной химиотерапии [14].

В настоящее время базовым препаратом адъювантной химиотерапии является митотан. Наилучшие результаты до 2004 г. были отмечены в результате применения т. наз. итальянского протокола, включающего этопозид, доксорубин и цисплатин с параллельным назначением митотана (схема EDP/M). Полноценный ответ отмечен у 53,5% больных. Второй вариант — комбинация стрептозотоцина и митотана (SO терапия): полный или частичный ответ был получен у 36,4% больных. Первое международное рандомизированное исследование, завершенное в 2011 г. и посвященное непосредственному сравнению и определению оптимальной терапии при местно распространенных и метастатических формах АКР подтвердило лучшие результаты схемы EDP/M по выживаемости без прогрессирования [15].

До 1990-х гг. отечественный аналог митотана — хлодитан — производился Киевским производственным химико-фармацевтическим объединением «Дарница». После распада СССР поставки препарата прекратились, а сам препарат до настоящего времени не разрешен к применению в РФ. Таким образом, наши соотечественники, страдающие АКР, лишены основного препарата для адъювантной химиотерапии. Сложившаяся ситуация, по всей видимости, объясняется редкостью АКР и малым числом таких пациентов в нашей стране. Остается надеяться, что улучшение лекарственного обеспечения будет достигнуто после утверждения

проекта перечня орфанных (редких) заболеваний, подготовленного Минздравом России. По информации, размещенной на сайте ведомства, рак надпочечников включен в список редких заболеваний [16].

Не имея возможности осуществлять адъювантную химиотерапию по международным стандартам, в качестве альтернативного лечения у 2 пациентов с IV ст. с положительными рецепторами к соматостатину, по данным иммуногистохимического исследования, использовали биотерапию препаратом октреотид-депо, продолжительность жизни при этом превысила 12 мес.

В качестве перспективных средств лечения больных АКР рассматривают блокаторы рецепторов к инсулиноподобному фактору роста и ингибиторы тирозинкиназы. Однако предварительные данные об их эффективности требуют дальнейшего подтверждения [17, 18].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Адренкортикальный рак является редким агрессивным злокачественным заболеванием. Основным методом лечения больных АКР является хирургический. Улучшение диагностических возможностей позволяет выявлять заболевание на более ранних стадиях, своевременно диагностировать рецидив после операции, тем самым улучшая прогноз лечения. Совершенствование хирургических технологий позволяет бороться с рецидивными, местно распространенными формами заболевания и отдаленными метастазами, что в комплексе с современной адъювантной химиотерапией и биотерапией, подобранной индивидуально на основании иммуногистохимического исследования, позволяют существенно продлить жизнь больных этой категории.

Список литературы

1. *Haleblian G.E., Wilson C., Haddad D.* Adrenocortical carcinoma: role of laparoscopic surgery in treatment // *Expert Rev. Anticancer Ther.* — 2007. — Vol. 7. — P. 1295–1300.
2. *Libe R., Fratticci A., Bertherat J.* Adrenocortical cancer: pathophysiology and clinical management // *Endocrine related cancer.* — 2007. — Vol. 14. — P. 13–28.
3. TNM: Классификация злокачественных опухолей / Под ред. Собина Л.Х. и др. — М.: «Логосфера», 2011.
4. *Давыдов М.И., Стилиди И.С., Клименков А.А.* и др. Печеночные и метастатические опухоли надпочечников // *Вестник Московского онкологического общества.* — 2008. — Вып. 6–8. — С. 3–4.
5. *Terzolo M., Angeli A., Fassnacht M.* Adjuvant mitotane treatment for adrenocortical carcinoma // *N. Engl. J. Med.* — 2007. — Vol. 356. — P. 2372–2380.

6. *Fassnacht M., Johanssen S., Quinkler M.* Limited prognostic value of the 2004 International Union Against Cancer staging classification for adrenocortical carcinoma. — *Cancer*, 2009. — Vol. 115. — P. 243–250.
7. *Abma E.M., Kluin P.M., Dullaart R.P.* Malignant aldosterone-producing adrenal tumour: reoccurrence with glucocorticoid excess without hyperaldosteronism // *Neth. J. Med.* — 2008. — Vol. 66. — P. 252–255.
8. *Johanssen S., Fassnacht M., Brix D.* Adrenocortical carcinoma. Diagnostic work-up and treatment // *Urologe A.* — 2008. — Vol. 47. — P. 172–181.
9. *Khan S., Imtiaz K.* Adrenocortical carcinoma: a diagnostic and treatment dilemma // *British J. of Hosp. Med.* — 2009. — Vol. 70. — P. 46–47.
10. *Miller B.S., Ammori J.B., Gauger P.G.* et al. Laparoscopic resection is inappropriate in patients with known or suspected adrenocortical carcinoma // *World J. Surg.* — 2010. — Vol. 34. — P. 1380–1385.
11. *Патютко Ю.И., Гахраманов А.Д.* Успешное хирургическое лечение рака надпочечника с неоднократным метастазированием // *Хирургия.* — 2008. — № 12. — С. 51–53.
12. *Lindholm J., Juui S., Jorgensen J.O.L.* et al. Incidence and late prognosis of Cushing's syndrome: a population-based study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2001. — Vol. 86. — P. 117–123.
13. *Porterfield J.R., Chow J.T., Atkinson J.L.D.* et al. Surgery for Cushing's syndrome: a historical review and recent ten-year experience // *World J. Surg.* — 2008. — Vol. 32. — P. 659–677.
14. *Fassnacht M., Allolio B.* What is the best approach to an apparently nonmetastatic adrenocortical carcinoma? // *Clin. Endocrinol.* — 2010. — Vol. 73. — P. 561–565.
15. *Fassnacht M., Terzolo M., Allolio B.* et al. Combination chemotherapy in advanced adrenocortical carcinoma // *N. Engl. J. Med.* — 2012. — Vol. 366. — P. 2189–2197.
16. <http://www.minzdravsoc.ru/health/orffs/0>
17. *Barlaskar F.M., Spalding A.C., Heaton J.H.* et al. Preclinical targeting of the type I insulin-like growth factor receptor in adrenocortical carcinoma // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2009. — Vol. 94. — P. 204–212.
18. *Kroiss M., Reuss M., Kühner D.* Sunitinib inhibits cell proliferation and alters steroidogenesis by down-Regulation of HSD3B2 in adrenocortical carcinoma cells // *Front. Endocrinol.* — 2011. — Vol. 2. — P. 27.