

© Коллектив авторов, 2015  
УДК 616.453-006.6-07-08:615.036

П. Н. Ромашенко<sup>1</sup>, Н. А. Майстренко<sup>1</sup>, Р. В. Орлова<sup>2</sup>, А. И. Бабич<sup>1</sup>

## РЕЗУЛЬТАТЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ АДРЕНОКОРТИКАЛЬНОГО РАКА

<sup>1</sup> Кафедра факультетской хирургии им. С. П. Фёдорова (зав. — академик РАН проф. Н. А. Майстренко), Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург; <sup>2</sup> кафедра госпитальной хирургии с циклом клинической онкологии медицинского факультета (зав. — д-р мед. наук проф. П. К. Яблонский), Санкт-Петербургский государственный университет

**Ключевые слова:** *адrenокортикальный рак, адrenal-эктомия, полихимиотерапия адrenокортикального рака, комбинированное лечение адrenокортикального рака*

**Введение.** Лечение больных с адrenокортикальным раком (АКР) на сегодняшний день остаётся одним из сложнейших разделов эндокринной хирургии и онкологии. АКР чаще развивается у лиц наиболее трудоспособного возраста (на 4–5-й декаде жизни), при этом более чем в 60% случаев его первичной диагностики определяют местно-распространенные и метастатические формы заболевания (III и IV стадии по классификации ENSAT) [15, 16]. Сложности своевременной диагностики АКР на ранних стадиях заболевания объясняются отсутствием специфических клинических проявлений заболевания, характерных лабораторных маркеров, трудностями интерпретации результатов лучевых методов топической диагностики, а также морфологической верификации удаленной опухоли [8, 11, 18]. Без проведения лечения пациенты с местно-распространенными и метастатическими формами АКР погибают через 14 и 6 мес соответственно [9, 18, 23]. После хирургического лечения АКР I–III стадии общая 5-летняя выживаемость варьирует между 37 и 48%, а IV стадии — 0% [8, 11, 15, 18, 20]. Единственным потенциально радикальным методом

лечения можно считать хирургическое удаление опухоли. При этом наиболее высокие показатели общей 5-летней выживаемости до 80% наблюдаются после адrenalэктомии (АЭ) по поводу АКР у пациентов с I и II стадиями заболевания [17, 26]. До настоящего времени нерешенным остается вопрос целесообразности применения эндовидеохирургических (ЭВХ) технологий для выполнения АЭ у больных с АКР или с подозрением на него [5, 17].

Несмотря на более чем 50-летнюю историю применения химиотерапевтических (ПХТ) препаратов для лечения злокачественных новообразований надпочечников (НП), основные вопросы химиотерапии АКР остаются нерешенными в связи с редкой встречаемостью заболевания, немногочисленностью групп пациентов, у которых была проведена химиотерапия, отсутствием многоцентровых, рандомизированных исследований, многообразием химиотерапевтических препаратов и их малой эффективностью. Считается, что основной причиной неэффективности и отказа от проведения стандартной ПХТ является множественная лекарственная устойчивость, которая развивается в результате экспрессии продуктов гена MDR1 (multidrugresistance). При этом доказано, что в клетках АКР наблюдается высокая экспрессия продукта гена MDR1 (multidrugresistance) — Р-гликопротеина, что обуславливает

### Сведения об авторах:

Ромашенко Павел Николаевич (e-mail: [kontashenus@rambler.ru](mailto:kontashenus@rambler.ru)), Майстренко Николай Анатольевич (e-mail: [nik.m.47@mail.ru](mailto:nik.m.47@mail.ru)), Бабич Александр Игоревич (e-mail: [babichoms@gmail.com](mailto:babichoms@gmail.com)), кафедра факультетской хирургии им. С. П. Фёдорова, Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, 194044, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, 6;

Орлова Рашида Вахидовна (e-mail: [orlova\\_rashida@mail.ru](mailto:orlova_rashida@mail.ru)), кафедра госпитальной хирургии с циклом клинической онкологии медицинского факультета, Санкт-Петербургский государственный университет, 199106, Санкт-Петербург, 21-я линия Васильевского острова, 8а

неэффективность применения стандартных схем цитостатической терапии у больных с АКР. Поэтому до настоящего времени в литературе не утвердилось общепризнанной схемы и показаний для проведения ПХТ лечения больных с АКР [22]. Нерешенными остаются вопросы, касающиеся целесообразности проведения химиотерапии у больных после АЭ по поводу АКР I и II стадии [10, 13, 21].

Все это определяет актуальность вопросов, связанных с диагностикой и лечением данного заболевания на современном этапе развития медицины.

Цель исследования — оптимизировать диагностические и лечебные подходы у больных с аденокортикальным раком в зависимости от распространенности онкологического процесса и биологических свойств опухоли, позволяющих улучшить результаты оперативных вмешательств и качество жизни пациентов.

**Материал и методы.** В клинике факультетской хирургии им. С.П.Фёдорова и ее клинических базах в период с 1964 по 2014 г. накоплен опыт обследования и лечения 992 больных с различными новообразованиями НП, среди которых пациенты с АКР составили 96 (9,7%) человек. Критериями включения больных в исследование явились: согласие больного; возраст старше 18 лет; морфологически верифицированный АКР. Применение данных критериев позволило включить в исследование 96 больных с АКР, которые были разделены на 2 группы: ретроспективную (1-ю группу) составили пациенты, проходившие обследование и лечение до 2000 г. (n=44); проспективную (2-ю группу) — после 2000 г. (n=52). Данное условное разделение связано с внедрением после 2000 г. в повседневную клиническую практику возможности рутинного выполнения КТ, современных возможностей гормонального анализа, активного внедрения малоинвазивных вмешательств, новых морфологических методик изучения удаленных опухолей НП и, как следствие, модификацией применяемого в клинике лечебно-диагностического алгоритма.

Возраст больных с АКР (1-й и 2-й группы) на момент проведения обследования и лечения колебался от 17 до 74 лет, составив в среднем (46,2±4,1) года. Большинство

пациентов — 76 человек (79,2%) находились в активном (в трудовом отношении) возрасте от 20 до 59 лет. Больные пожилого (более 60 лет) и юношеского возраста (до 19 лет) составили 17 (17,7%) и 3 (3,1%) человека соответственно. Среди пациентов преобладали женщины — 52 (71,9%) человека. Пик заболеваемости у 54,2% приходился на 4-ю и 5-ю декады жизни. Средний возраст женщин составил (43,2±4,1) года, мужчин — (53,8±3,5) лет. На основании клинического течения АКР нами выделены манифестная форма АКР — с наличием выраженных клинических проявлений, которая наблюдалась у 76 больных, и субклиническая форма, которая отмечена у 20 больных с АКР. У 61 больного опухоль располагалась в правом надпочечнике, у 35 — в левом.

Лабораторная диагностика была традиционной для данного контингента пациентов и включала оценку уровня глюкокортикоидов и их предшественников в крови, а также метаболитов катехоламинов в суточной моче [1–3, 17, 19]. При определении концентрации в суточной моче 17-ОКС и 17-КС в ряде случаев проводили тест с дексаметазоном [17]. У 59 больных, проходивших обследование после 2000 г., проводили развернутый анализ, включающий определение в крови уровня адренокортикотропного гормона (АКТГ), дегидроэпиандростерон-сульфата (ДГЭАС), альдостерона, метанефрина, норметанефрина. Кроме того, у 15 больных с АКР изучены современные маркёры злокачественности опухоли — раковый эмбриональный антиген (РЭА), интерлейкин-6 (ИЛ-6) и сосудистый эндотелиальный фактор роста (СЭФР) [20].

Топическая диагностика заключалась в использовании различных современных неинвазивных (УЗИ, КТ, ПЭТ совмещенной со спиральной КТ, МРТ) и миниинвазивных (трепанобиопсия) методов исследования, получивших широкое применение и методику их выполнения в современной литературе [4, 5, 7, 17].

Оперативные вмешательства выполнены 85 из 96 больных с АКР, 10 из них — эндовидеохирургически (табл. 1). Не оперировали 11 больных с АКР ввиду генерализации онкологического процесса (наличие отдаленных метастазов), им проводили только консервативную симптоматическую терапию.

Все удаленные опухоли НП подвергнуты морфологическому изучению согласно системе L.M.Weiss [29]. Иммуногистохимические (ИГХ) методики изучения препаратов использовали у 28 больных. Обязательным исследованием при ИГХ были следующие показатели, характеризующие биологический потенциал опухоли: индекс Ki-67; количество митозов в 1 п. зр.; наличие участков некрозов в опухоли [24].

Проведена оценка эффективности комбинированного лечения больных с местно-распространенными формами АКР (III стадия по ENSAT); для этого больные с местно-распространенными формами АКР были разделены на 2 группы. Контрольную группу (n=23) составили больные с АКР, которым осуществляли только хирургическое лечение. В основную группу (n=28) включены пациенты, которым выполняли комбинированное лечение: АЭ в сочетании с ПХТ в послеоперационном периоде на основе платиносодержащих препаратов (таксан+цисплатин — у 23 пациентов; доксорубицин+цисплатин — у 5). У 11 больных с повышенной секрецией кортикостероидов после операции (резекция R1) в качестве ингибитора стероидогенеза применяли митотан. Количество циклов ПХТ варьировало от 2 до 6. Первый цикл ПХТ проводили в раннем послеоперационном периоде (медиана проведения — в течение 14 дней). Во время

Таблица 1

**Оперативные доступы, применявшиеся у больных с аденокортикальным раком (n=85)**

| Оперативные доступы                   | Частота применения |      |
|---------------------------------------|--------------------|------|
|                                       | Абс. число         | %    |
| Торакофренотомия в десятом межреберье | 49                 | 57,7 |
| Люмботомия                            | 15                 | 17,6 |
| Лапаротомия                           | 11                 | 13,0 |
| Лапароскопический                     | 3                  | 3,5  |
| Ретроперитонеоскопический             | 7                  | 8,2  |

проведения ПХТ оценивали частоту развития диспепсических расстройств, изменения в показателях клинического анализа крови. В отдаленном периоде изучали показатель общей выживаемости. В контрольную и основную группы были включены пациенты, сопоставимые по основным показателям — клиническим проявлениям, выраженности гормональной активности и размерам опухоли. Достоверных различий по данным показателям в обеих группах пациентов не было. Средний возраст больных с АКР, которым выполняли только хирургическое лечение, составил  $(41,5 \pm 4,3)$  года, комбинированное лечение —  $(45,5 \pm 3,4)$  года. Среди пациентов в обеих группах преобладали женщины (65%).

Критериями оценки отдаленных результатов лечения больных с АКР были общая выживаемость (ОВ), длительность безрецидивного периода заболевания (БРП), медиана выживаемости и качество жизни больных. Качество жизни оценивали с помощью опросника SF-36. Анкетирование проводили до операции и в отдаленном послеоперационном периоде: через 1, 3, 5 лет. Полученные данные обрабатывали при помощи специальной компьютерной программы, разработанной специалистами ВОЗ, занимающимися изучением качества жизни. [17].

**Результаты и обсуждение.** Клинические проявления АКР разной степени выраженности наблюдали у всех больных. Основными жалобами у 92% больных с манифестной формой АКР были боли в животе или поясничной области на стороне поражения. Выраженная картина синдрома эндогенного гиперкортизолизма отмечена у 76% больных. Все больные с манифестной формой АКР предъявляли жалобы на общую слабость, выраженное снижение работоспособности. У больных с субклинической формой АКР опухоль НП выявлена случайно при обследовании по поводу патологии органов дыхательной системы и желудочно-кишечного тракта. 85% больных с субклинической формой АКР при детальном расспросе предъявляли жалобы на боли в животе или поясничной области на стороне локализации опухоли, 90% — отмечали эпизоды артериальной гипертензии, а 45% — избыток массы тела. Аналогичные сообщения появляются в периодической литературе [9, 15].

У больных с манифестной формой АКР отмечается достоверное повышение в сыворотке крови уровня ДГЭАС до  $(955,6 \pm 26)$  мкг/дл, кортизола до  $(892,8 \pm 19,3)$  нмоль/л, а в моче возрастает экскреция с суточной мочой 17-ОКС до  $(53,3 \pm 15)$  мкмоль/сут и 17-КС до  $(100,8 \pm 10,7)$  мкмоль/сут ( $p < 0,05$ ). Стоит отметить, что при анализе уровня ДГЭАС у больных с субклинической формой ( $n=11$ ) и с манифестной формой АКР ( $n=29$ ) выявлено минимальное различие в показателях, при сравнении с верхней границей нормы установлена статистически значимая разница ( $p < 0,001$ ). Полученные данные свидетельствуют о том, что уровень ДГЭАС

крови повышается до появления характерных клинических симптомов заболевания и должен быть использован в комплексе с другими клинико-лабораторными и инструментальными признаками для раннего выявления АКР. Полученные нами данные специальных лабораторных исследований больных соответствуют аналогичным сведениям европейских исследователей [9, 17]. При анализе содержания ИЛ-6, СЭФР и РЭА выявлено характерное сочетание значительного повышения в крови уровня СЭФР и РЭА [более чем в 4 раза — до  $(1119,5 \pm 21,8)$  пг/мл и  $(25,5 \pm 2,9)$  нг/мл соответственно], а также значительное повышение уровня ИЛ-6 [более чем в 8 раз — до  $(95,5 \pm 1,8)$  пг/мл]. В настоящее время в литературе не представлено исследований, в которых одновременно оценивали содержание РЭА, ИЛ-6 и СЭФР [9]. Полученные нами данные позволяют вполне обоснованно расценивать одновременное повышение в крови уровней РЭА, ИЛ-6, СЭФР в качестве достоверных маркеров злокачественности адренокортикальной опухоли.

Скрининговое УЗИ при АКР выявляло опухоль с неровными контурами, неоднородной структуры, с дегенеративными изменениями в ткани НП с формированием фиброзных участков и отложением солей кальция у 44,6% больных, что представлено гипоехогенными зонами с гиперэхогенными включениями, дающими акустическую тень. Диаметр опухоли колебался от 3,2 до 17 см, составив в среднем  $(9,3 \pm 1,8)$  см. Гетерогенная структура опухоли была обусловлена наличием очагов кровоизлияний и некрозов. Метастазы в печени были выявлены у 6,25% больных. Чувствительность УЗИ в диагностике АКР составила 53%. Стоит отметить, что при АКР малых размеров (менее 5 см) эхографическая картина существенно не отличалась от таковой при доброкачественных опухолях НП, что особенно важно помнить клиницистам.

КТ выполняли как обязательное исследование всем больным с подозрением на АКР. Диаметр опухоли, определяемый при данном исследовании, колебался от 2,8 до 18 см, составив в среднем  $(8,4 \pm 2,2)$  см. Стоит отметить, что размер опухоли, определяемый на дооперационном этапе при помощи спиральной КТ, ближе к истинному размеру удаленной опухоли, определяемому при макроскопическом исследовании —  $(7,8 \pm 2,5)$  см, чем размер АКР, определяемый при помощи УЗИ ( $p < 0,05$ ). Установлено, что у больных с АКР с субклиническими проявлениями и пациентов контрольной группы наблюдали меньший диаметр опухоли —  $(5,2 \pm 1,4)$  см ( $p < 0,05$ ). Анализ КТ пациентов позволил установить характерные для

АКР признаки: наличие округлой или овальной формы опухоли в проекции НП гетерогенной структуры у 100% больных, нечеткость и неровность ее контуров — у 76%, неоднородность экоструктуры из-за наличия участков повышенной плотности (за счет очагов обызвествления и кальцинатов) — у 60% и(или) участков пониженной плотности (очаги некроза и распада) — у 50%. Плотность АКР при нативном исследовании колебалась от 14,7 до 55,0 ед. Ну (Хаунсфильд), в среднем —  $(37,8 \pm 2,5)$  ед. Ну ( $p < 0,05$ ). После внутривенного введения контрастного препарата омнипака и анализе денситометрической плотности опухоли на 1-й минуте отмечено ее достоверное повышение от 18,3 до 77,0 ед. Ну, в среднем до  $(75,2 \pm 3,7)$  ед. Ну ( $p < 0,05$ ). Показатели абсолютного и относительного вымывания контраста составили в среднем  $(37,8 \pm 2,7)$  и  $(18,5 \pm 2,1)\%$  соответственно. Абсолютным признаком местнораспространенного роста АКР, по данным СКТ, считали наличие инвазии опухоли НП в прилежащие органы и сосуды. Чувствительность СКТ в выявлении АКР составила 97,1%, что совпадает с данными отдельных исследователей [15]. Стоит отметить, что обнаружение опухоли НП, подозрительной на АКР, требует выполнения не только СКТ органов живота, но и груди, головы для выявления или исключения отдаленных метастазов, что требует иных тактических подходов.

МРТ проведена 35 больным с АКР и применялась в тех случаях, когда требовалось уточнение топографоанатомического взаимоотношения опухоли с почкой, ее сосудами, нижней полостью веной и печенью. Чувствительность методики в выявлении АКР составила 100%. В сложных дифференциально-диагностических случаях, при наличии небольшой опухоли НП, подозрительной на АКР, необходимости дальнейшего уточнения природы опухоли, а также верификации ее метастазов выполняли ПЭТ с внутривенным введением меченой 18-фтордезоксиглюкозы (ФДГ) с одновременной спиральной КТ (ПЭТ/СКТ). Данное исследование осуществлено у 10 пациентов. Диагноз АКР подтвержден у 9 больных, в 1 случае отмечен ложноположительный результат. Чувствительность ПЭТ/СКТ в выявлении АКР составила 90%, что отличается от таковой (100%) по данным зарубежных исследователей [17].

Пункционная трепанобиопсия (ПТБ) опухоли НП выполнена у 13 больных с АКР. Показанием для проведения данной процедуры считали наличие АКР IV стадии с отдаленными метастазами. Полученные результаты позволили верифицировать АКР и определить пролиферативную активность опухоли, а также выбрать оптимальный вари-

ант лечения данной категории больных. При макроскопической оценке АКР надпочечника был представлен 1 узлом или конгломератом узлов, который полностью или частично был инкапсулирован, мягкой консистенции, дольчатой структуры. На разрезе АКР был розовато-желтой, коричневой, иногда пестрой окраски и состоял из множественных узлов (различной формы и величины), разделенных белесоватыми прослойками. В узлах зачастую определяли участки некрозов, кровоизлияния. У всех больных с АКР наблюдали количество критериев Weiss более 3. При иммуногистохимическом исследовании уровень экспрессии Ki-67 колебался от 10 до 87%, составив в среднем  $(56,8 \pm 6,3)\%$ , что во много раз превышает таковой в доброкачественных новообразованиях. Также клетки АКР интенсивно экспрессировали виментин и не экспрессировали хромогранин А, что позволило нам в 5 случаях провести дифференциальную диагностику со злокачественной феохромоцитомой. Кроме того, применение ИГХ-методик в 2 случаях позволило исключить диагноз АКР, который был установлен первоначально после гистологического исследования удаленной опухоли. Следовательно, для диагностики АКР в настоящее время недостаточно проведения одного только гистологического исследования. В каждом случае необходимо подтверждать диагноз, полученный при гистологическом исследовании, иммуногистохимическими методиками, что не противоречит сведениям зарубежных исследователей [24].

При выполнении АЭ у пациентов особое внимание уделяли выбору рационального оперативного доступа, обеспечивающего: 1) полное удаление АКР «en-block» с оставшейся частью надпочечника, окружающей жировой тканью и регионарными лимфатическими узлами; 2) проведение всех манипуляций без повреждения капсулы опухоли; 3) возможность выполнения комбинированных органых резекций при выявлении инвазии опухоли в прилегающие органы. ЭВХ АЭ с удалением регионарных для НП лимфатических узлов выполняли у больных с АКР с I и II стадией заболевания при размерах опухоли НП не более 6 см [в среднем размер опухоли составил  $(4,8 \pm 0,8)$  см]. Правомочность и обоснованность такого подхода подтверждается сопоставимыми отдаленными результатами лечения пациентов с I и II стадией АКР, у которых выполняли открытую АЭ ( $p < 0,05$ ). У больных с III стадией заболевания выполняли открытые оперативные вмешательства. Основной операцией у больных с АКР была АЭ с удалением клетчатки верхнего паранефрия и регионарных для НП

лимфатических узлов (n=56), которая при местно-распространенном росте требовала выполнения нефрэктомии (n=23) и удаления тромба из нижней полой вены (n=2). Циторедуктивные оперативные вмешательства выполнены у 4 больных в связи с невозможностью удалить опухоль единым блоком. Для выполнения ЭВХ АЭ у 3 больных использован лапароскопический доступ, у 7 — ретроперитонеоскопический. Среди открытых вмешательств предпочтение отдавали торакофренотомическим (56,5%) и лапаротомическим (13,0%) доступам, обеспечивающих возможность соблюдения основных онкологических принципов оперативного вмешательства, указанных выше (см. табл. 1). Люмботомия применялась у больных 1-й группы на начальных этапах внедрения внебрюшинного доступа в клиническую практику. Во время выполнения ЭВХ АЭ интраоперационных осложнений не было. Наиболее частым интраоперационным осложнением во время открытых оперативных вмешательств было кровотечение в зоне операции. Чаще всего оно возникало при удалении АКР размером более 6 см у больных с местно-распространенными формами АКР. Преимущественно кровотечения отмечались при люмботомическом и лапаротомном доступах вследствие повреждения надпочечниковых артериальных сосудов (n=4), селезенки (n=2) и нижней полой вены (n=2). Во всех случаях с кровотечением удалось справиться. Интраоперационных случаев летальных исходов не было. Из послеоперационных осложнений (17,6%) преобладали инфекционно-гнойные процессы в области раны у 15 больных, преимущественно после люмботомии. После ЭВХ АЭ отмечались единичные осложнения, в одном случае наблюдали развитие поддиафрагмального абсцесса, который удалось санировать лапароскопически с последующим выздоровлением пациентки. Легочные осложнения в виде нижнедолевой пневмонии на стороне оперативного вмешательства развились у 10 (11,7%) пациентов, у 7 (8,2%) — наблюдали развитие реактивного плеврита. Эти осложнения быстро разрешались на фоне консервативного лечения. Легочные осложнения преобладали после торакофренотомического доступа. В 3 наблюдениях из 7 понадобилось выполнение однократной плевральной пункции для удаления экссудата из плевральной полости. Также у 3 (3,5%) больных в раннем послеоперационном периоде наблюдали развитие острой надпочечниковой недостаточности, с которой удалось справиться назначением заместительной гормональной терапии по принятой схеме [4, 9]. В раннем послеоперационном периоде умерли 6 пациентов с IV стадией АКР.

Причиной смерти во всех случаях была острая сердечно-сосудистая недостаточность, которая у 2 больных возникла на фоне острой массивной интраоперационной кровопотери с развитием ДВС-синдрома, у 2 — в результате эндогенной интоксикации и сепсиса, у 1 — инфаркта миокарда, у 1 — ТЭЛА. Еще 1 пациентка умерла во время обследования в клинике от раковой кахексии. Следует подчеркнуть, что летальные исходы в раннем послеоперационном периоде наблюдались до 1990 г. В последующем летальных исходов у больных с АКР во время лечения в клинике не было. Общая летальность составила 7,3% (7 больных с АКР), послеоперационная летальность — 7,1% (6 больных с АКР). При анализе количества осложнений по группам больных выявлено, что интраоперационные и послеоперационные осложнения отмечались у 38,8 и 61,1% больных с АКР 1-й группы и у 10,2 и 20,4% больных 2-й группы соответственно.

Оценка эффективности комбинированного лечения (хирургического+ПХТ) пациентов с местно-распространенными формами АКР (III стадия по ENSAT) основной 2-й группы (n=28) проводилась в сравнении с результатами хирургического лечения аналогичных больных с АКР контрольной 1-й группы (n=23). Установлено, что больные с АКР основной группы переносили ПХТ-лечение удовлетворительно. Оснований в отказе от проведения ПХТ ввиду ее токсичности не было. После проведения первого сеанса ПХТ на 3–5-е сутки больные отмечали жалобы на диспепсические расстройства: тошноту — у 15 (51,7%) пациентов; рвоту — у 5 (17,8%); снижение аппетита и расстройства стула — у 12 (42,9%). В конце лечения пациенты предъявляли жалобы на общую слабость, иногда головокружение. В каждом случае эти жалобы удавалось купировать приемом противорвотных средств, инфузионной терапией, приемом обезболивающих и успокоительных лекарств. Высокую частоту диспепсических расстройств объясняли применением цисплатина, являющегося высокотоксичным, в том числе высокоэметогенным препаратом, что согласуется с данными других авторов [14]. После проведения первого курса ПХТ лейкопению, тромбоцитопению III–IV степени не отмечали. После проведения второго курса ПХТ лейкопения III степени была у 3 (10,7%) больных, тромбоцитопения — у 1 (3,6%). Лейкопению и тромбоцитопению IV степени не наблюдали. После проведения третьего курса ПХТ лейкопения III степени была у 6 (21,4%) больных, тромбоцитопения — у 5 (18,0%). Нарастание токсического эффекта объясняли накоплением

в организме продуктов метаболизма препаратов, взаимопотенцирующих токсический эффект.

Прием митотана также довольно хорошо переносят пациенты, несмотря на то, что они получали его не изолированно, а вместе с другими химиопрепаратами. Тошноту и головокружение периодически отмечали 4 из 11 больных, однако, данные жалобы купировались приемом противорвотных средств и не потребовали отмены препарата.

Следовательно, общая переносимость комбинированного лечения была удовлетворительная, а частота токсических осложнений III и IV степени не была выше, чем при лечении злокачественных новообразований других локализаций.

Изучение отдаленных результатов для прогнозирования исходов заболевания нами осуществлено у 85 (95,5%) больных с АКР. В оценку отдаленных результатов не включены умершие больные в послеоперационном периоде (n=6) и при обследовании (n=1), а также лица, с которыми не удалось установить контакт (n=4) в силу различных обстоятельств: миграция населения со сменой места жительства, невозможность приезда из стран ближнего и дальнего зарубежья и т.д. Общая 5-летняя выживаемость для больных с АКР составила 18,7%, 3-летняя — 41,2% (табл. 2).

Установлено, что длительность БРП для больных 1- и 2-й группы со II стадией заболевания составила (35,7±1) мес и 35 мес соответственно, с III стадией — (6,9±1,5) мес и (14,6±5,2) мес (табл. 3). Длительность жизни у больных в 1-й группе составила (17,5±8,4) мес, а у больных 2-й группы — (36,3±6) мес. Стоит отметить, что показатели выживаемости и длительности БРП не отличались у больных с АКР 1-й и 2-й группы с I и II стадиями заболевания, а основные различия наблюдались у больных с АКР III стадии заболевания.

Таблица 2

**Показатели выживаемости у больных с АКР (стадии заболевания — по ENSAT)**

| Стадия заболевания | Больные с АКР                  |      |      |      |      |
|--------------------|--------------------------------|------|------|------|------|
|                    | Общая выживаемость по годам, % |      |      |      |      |
|                    | 1                              | 2    | 3    | 4    | 5    |
| I (n=3)            | 100                            | 100  | 100  | 100  | 100  |
| II (n=16)          | 100                            | 100  | 100  | 87,2 | 81,3 |
| III (n=62)         | 74                             | 40,3 | 25,7 | 8    | 0    |
| IV (n=4)           | 25                             | 0    | 0    | 0    | 0    |

Медиана выживаемости у больных с АКР III стадии заболевания была выше во 2-й группе больных и составила 24 мес в отличие от пациентов 1-й группы — 16 мес (рис. 1). Длительность жизни у больных 1-й группы с III стадией заболевания составила (13±5,6) мес, а у больных 2-й группы — (29,4±4,5) мес.

Полученные данные свидетельствуют о более высоких показателях длительности БРП и жизни медианы выживаемости у пациентов 2-й группы. Полученные результаты свидетельствуют, что у больных, получавших ПХТ в послеоперационном периоде, отмечены лучшие отдаленные результаты лечения. Различия в длительности БРП и ОВ оказались статистически значимыми (p<0,05) и в 2 раза выше в группе больных, получавших ПХТ. Большинство больных (52,2%) с III стадией АКР, у которых проводилось только оперативное лечение, умерли в 1-й год после оперативного вмешательства. У больных, получавших комбинированное лечение, пик смертности наблюдался через 2 года после операции (рис. 2). Однолетняя выживаемость у больных контрольной (только операция) и основной (комбинированное лечение) групп составила 47,8 и 96,4%, 2-летняя — 8,7 и 46,4%, 3-летняя — 4,4 и 32,2%, 4-летняя — 4,4 и 10,7% соответственно. Общая 5-летняя выживаемость для обеих групп составила 0%.

Нами обращено внимание на тот факт, что более половины пациентов, которым проводилось хирургическое и комбинированное лечение, умерли в первые 24 мес после оперативного вмешательства. Проведенные нами клинично-морфологические сопоставления позволили объяснить такие результаты высоким биологическим потенциалом злокачественности

Таблица 3

**Длительность безрецидивного периода и общей выживаемости у больных с АКР**

| Стадия     | БРП, мес | Больные с АКР                  |      |      |      |      |
|------------|----------|--------------------------------|------|------|------|------|
|            |          | Общая выживаемость по годам, % |      |      |      |      |
|            |          | 1                              | 2    | 3    | 4    | 5    |
| 1-я группа |          |                                |      |      |      |      |
| I (n=1)    | —        | 100                            | 100  | 100  | 100  | 100  |
| II (n=4)   | 35,7±1   | 100                            | 100  | 100  | 75   | 50   |
| III (n=24) | 6,9±1,5  | 58,8                           | 33,6 | 16,8 | 4,2  | 0    |
| IV (n=4)   | —        | 25                             | —    | —    | —    | —    |
| 2-я группа |          |                                |      |      |      |      |
| I (n=2)    | —        | 100                            | 100  | 100  | 100  | 100  |
| II (n=12)  | 35       | 100                            | 100  | 100  | 91,7 | 91,7 |
| III (n=38) | 14,6±5,2 | 83,2                           | 44,2 | 31,2 | 10,4 | 0    |
| IV (n=0)   | —        | —                              | —    | —    | —    | —    |

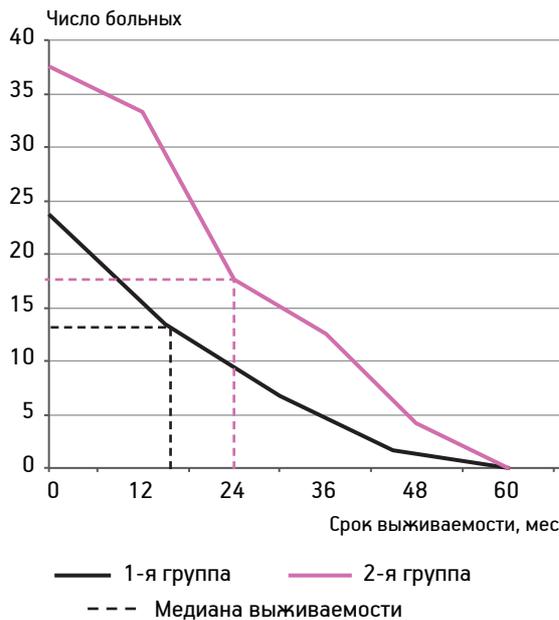


Рис. 1. Медиана выживаемости у больных 1-й и 2-й группы с III стадией АКР

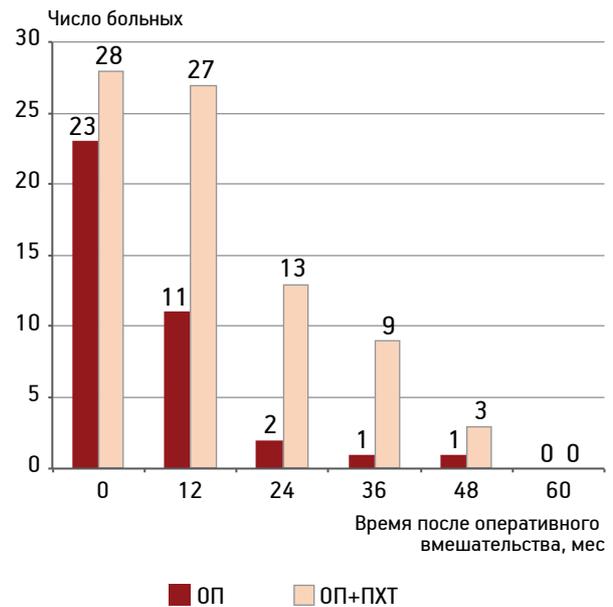


Рис. 2. Длительность общей выживаемости у больных с местно-распространенными формами АКР

АКР у данных пациентов. Считается, что высоким потенциалом злокачественности обладает АКР с индексом Ki-67 более 10% и количеством митозов более 10 в п.зр. [15, 24]. При наличии АКР с такими показателями большинство авторов рекомендуют применять наиболее агрессивные варианты ПХТ [17, 25, 27]. Для поиска объективных критериев оценки биологического потенциала злокачественности нами проведено сопоставление показателя ОВ со значениями индекса Ki-67, количеством митозов в поле зрения. Установлено, что низкая выживаемость (менее 16 мес) наблюдалась у больных, опухоли НП у которых имели значения Ki-67 более 75% в сочетании с наличием некрозов в ткани опухоли и количеством митозов более 30 в п.зр. (индекс корреляции — 0,85). Отмечено, что в группе больных с наименьшей выживаемостью наблюдалась гиперпродукция кортизола в послеоперационном периоде. Для пациентов с наибольшей длительностью общей выживаемости в послеоперационном периоде на фоне проведения ПХТ было характерно сочетание значений индекса Ki-67 менее 75% с числом митозов в поле зрения менее 10. Корреляции с наличием участков некроза в опухоли не отмечено (индекс корреляции — 0,125). Кроме того, у всех пациентов с относительно высокой выживаемостью в послеоперационном периоде отсутствовала повышенная секреция кортизола. Полученные нами данные относительно биологического потенциала опухоли несколько отличаются от сведений некоторых исследователей [5, 9, 17, 20, 21]. Оцен-

ка отдаленных результатов позволила установить, что важным показателем потенциала злокачественности АКР является длительность БРП. По нашим наблюдениям данный показатель является независимым предиктором благоприятного течения заболевания и высокой ожидаемой продолжительности жизни при его значениях 12 мес и более. Нами обращено внимание, что оценивать биологический потенциал АКР только на основании какого-то одного критерия или по результатам, полученных с применением одной методики, некорректно. Так, у 1 больного с АКР при Ki-67, равном 65%, наличии участков некроза в опухоли и количеством митозов более 20 в поле зрения и длительностью БРП 9 мес было отмечено максимальное значение ОВ — 56 мес. Это свидетельствует о гетерогенности АКР и необходимости дальнейшего поиска прогностических маркеров агрессивности течения злокачественного процесса. Полученные данные свидетельствуют о целесообразности детального морфологического исследования удаленных опухолей надпочечников по поводу АКР с проведением у больных с местно-распространенными формами ПХТ. Обследование пациентов после проведения первичного оперативного лечения с регулярностью каждые 6 мес позволяет составить верное представление о прогнозе течения заболевания, выявить ранний рецидив опухоли, выбрать оптимальный вариант лечения. При этом о высоком риске раннего рецидива и неблагоприятного течения заболевания свидетельствует

**Результаты оценки качества жизни у больных с АКР до хирургического лечения  
и в отдаленном послеоперационном периоде (M±m)**

| Субъективные критерии оценки качества жизни                                      | Критерии оценки качества жизни у больных с АКР |  | Контрольная группа здоровых людей |
|--|--|--|-----------------------------------|
|  | до операции                                    | в отдаленном послеоперационном периоде |                                   |
| General Health (GH) — общее состояние здоровья                                   | 28,45±8,05                                     | 80,25±2,0                              | 97,89±3,78                        |
| Physical Functioning (PF) — физическое функционирование                          | 47,5±7,0                                       | 86,0±3,3                               | 98,89±0,44                        |
| Role-Physical (RP) — роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности     | 24,5±4,5                                       | 80,5±4,4                               | 97,22±1,66                        |
| Role-Emotional (RE) — роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности | 26,0±8,4                                       | 92,0±2,0                               | 98,0±1,34                         |
| Social Functioning (SF) — социальное функционирование*                           | 46,7±3   | 48,7±2                                 | 48,67±1,13                        |
| Bodily Pain (BP) — интенсивность боли  | 30,55±15,7                                     | 94,0±2                                 | 98,67±4,67                        |
| Vitality (VT) — жизнеспособность   | 30,5±8,28                                      | 65,5±3,7                               | 73,89±1,88                        |
| Mental Health (MH) — самооценка психического здоровья                            | 48,0±9,3                                       | 79,3±2,5                               | 84,55±1,94                        |

\* Критерий SF — уровень взаимоотношений пациента со своими друзьями, родственниками, коллегами по работе не изменился и остался на уровне 46–48 баллов ( $p > 0,05$ ) как и в контрольной группе, что связано с недостаточным социальным функционированием.

значение Ki-67 более 75% в сочетании с наличием некрозов в ткани опухоли и количеством митозов более 30 в поле зрения. Для больных, находящихся на поздних стадиях заболевания, длительность БРП 12 мес и более является независимым предиктором благоприятного течения заболевания и высокой ожидаемой продолжительности жизни. Длительность БРП менее 9 мес у больных с IV стадией заболевания является предиктором неблагоприятного прогноза и низкой ожидаемой продолжительности жизни.

Изучение качества жизни больных с АКР до оперативного лечения при помощи анкеты-опросника SF-36 позволило установить его выраженное снижение (табл. 4).

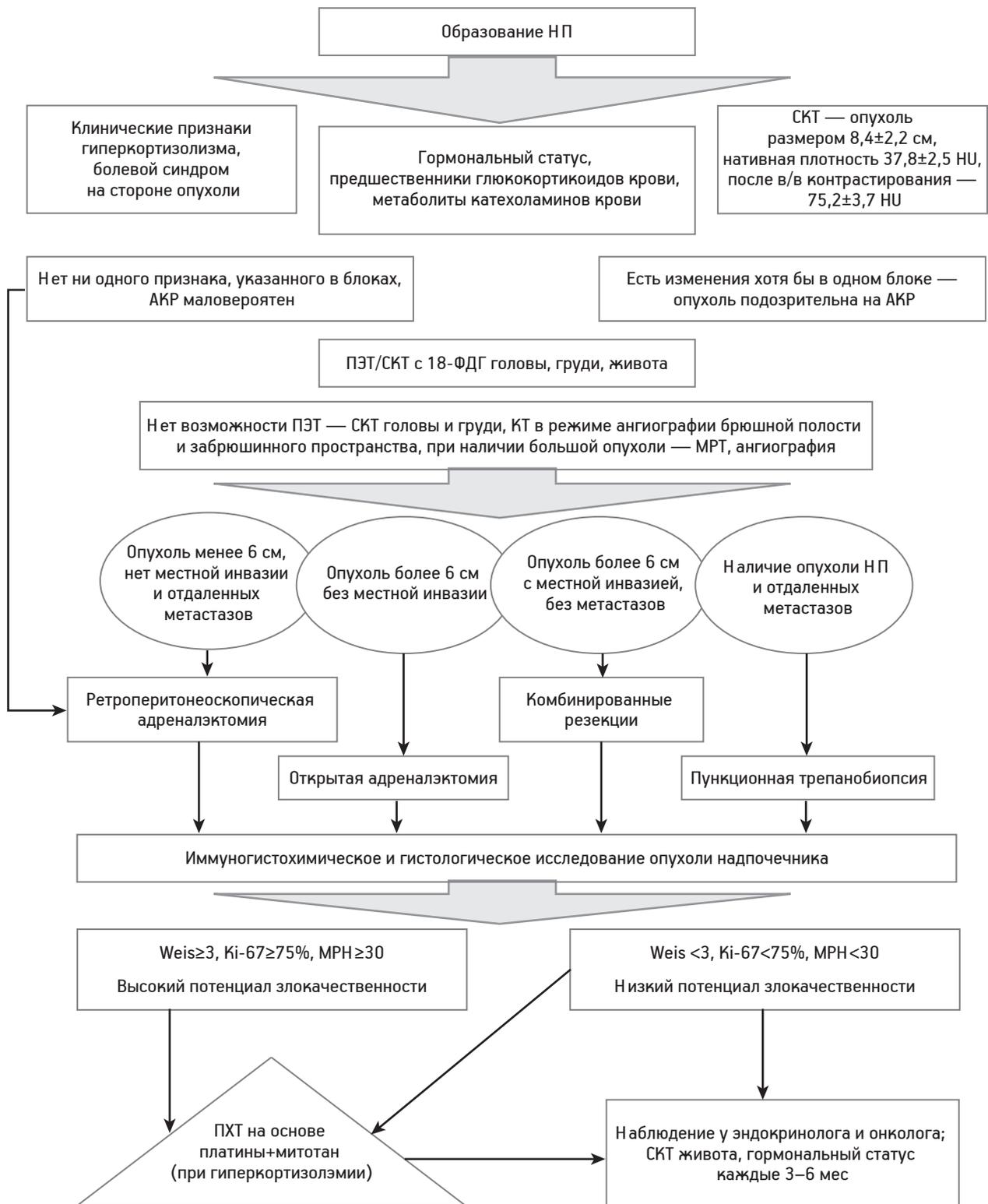
При оценке по шкалам установлено, что пациенты оценивали свое общее состояние здоровья крайне плохим — (28,45±8,05) балла. При этом преобладание физических — (24,5±4,5) балла и эмоциональных — (26,0±8,4) балла нарушений (обратная связь: чем меньше показатель, тем больше проблем со здоровьем), по мнению больных, в значительной степени ограничивали их повседневную жизнедеятельность из-за плохого здоровья. Интенсивная боль у преимущественного числа больных — (30,55±15,7) балла (обратная связь: чем выше показатель, тем меньше болевые ощущения) — и низкая жизнеспособность — (30,5±8,28) балла (прямая связь: чем выше показатель, тем выше жизненный тонус) — способствовали развитию у больных с АКР до операции депрессии и невротических состояний, так как их психическое здоровье оценивали как пониженное — (48,0±9,3)

балла. После хирургического лечения АКР в отдаленном послеоперационном периоде отмечалось значимое повышение практически всех параметров качества жизни ( $p < 0,05$ ). Проведенные нами исследования показывают, что после оперативного лечения АКР в отдаленном послеоперационном периоде существенно повышается качество жизни пациентов, характеристика которой дается непосредственно самим пациентом в сравнении с состоянием своего здоровья до и после оперативного лечения.

Таким образом, полученные сведения при многоплановом изучении отдаленных результатов хирургического и комбинированного лечения больных с АКР доказывают целесообразность применения модифицированного лечебно-диагностического алгоритма у этих больных (схема). Пациенты, у которых применяли данный алгоритм, отмечали не только лучшие показатели ОВ и длительность БРП, но и лучшее качество жизни в послеоперационном периоде.

**Выводы.** 1. Адренокортикальный рак составляет 9,7% в структуре новообразований надпочечников: локализованные формы I и II стадии (T1–2N0M0) встречаются у 1,9% больных, местно-распространенные формы III стадии (T1–4N1M0; T3–4N0M0) — у 6,3%, метастатические формы IV стадии (TxNxM1) — у 1,5%.

2. Наиболее важными критериями, доказывающими АКР до операции, являются: сочетание боли в животе или поясничной области на стороне локализации опухоли, клинические признаки



Алгоритм диагностики и лечения АКР

эндогенного гиперкортизолизма, а также повышение в сыворотке крови уровня ДГЭАС, кортизола и экскреция в суточной моче 17-ОКС и 17-КС, плотности опухоли, наличие признаков прорастания опухоли в прилежащие органы или её метастазирование.

3. Повышенные уровни в крови СЭФР до (1119,5±21,8) пг/мл, РЭА до (25,5±2,9) нг/мл, ИЛ-6 до (95,5±1,8) пг/мл являются онкологическими маркерами АКР, которые у больных с доброкачественными опухолями НП находятся в пределах референсных значений.

4. Послеоперационная диагностика АКР должна основываться на адекватном морфологическом исследовании удаленной опухоли НП с применением иммуногистохимических методик: определения более 3 баллов по шкале Weiss, уровня экспрессии Ki-67 и экспрессии опухолевыми клетками виментина.

5. Больные с АКР при локализованных и местно-распространенных формах подлежат хирургическому вмешательству — адреналэктомии с удалением клетчатки верхнего паранефрия и регионарных лимфатических узлов; при метастатических формах показано проведение только полихимиотерапии.

6. Комбинирование хирургического лечения с послеоперационной химиотерапией на основе платиносодержащих препаратов позволяет повысить общую выживаемость больных.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Бритвин Т.А. Диагностика и лечение аденокортикального рака: пособие для врачей. М.: Моники, 2008. 23 с.
- Великанова Л., Карцова Л., Бессонова Е. и др. Диагностическое значение ВЭЖХ кортикостероидов при различных патологиях системы гипофиз — кора надпочечников // Клиническая диагностика. 2001. № 10. С. 34–35.
- Леонард Д. Эндокринология. М.: Медицина, 1986. С. 167–186 с.
- Майстренко Я.А. Опухоли надпочечников / Под ред. В.С.Савельева, А.И.Кириенко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 864 с.
- Мельниченко Г.А., Стилиди И.С., Горбунова В.А. и др. Проект российских клинических рекомендаций по диагностике и лечению аденокортикального рака // Эндокрин. хирургия. 2014. № 1. С. 4–26.
- Филимонок А.В., Харченко Н.В., Леонов Б.И. и др. Анатомо-топографические обоснования выбора хирургического доступа к надпочечникам при аденокортикальном раке // Вестник мед. технологий. Электронное издание. 2013. № 1. С. 69.
- Цыб А., Нестайко Г., Гришин Г. Тонкоигольная биопсия под ультразвуковым наведением в диагностике опухолей органов малого таза // Мед. радиология. 1993. № 4. С. 43–46.
- Abiven G., Coste J., Groussin L. et al. Clinical and biological features in the prognosis of adrenocortical cancer: poor outcome of cortisol-secreting tumors in a series of 202 consecutive patients // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2006. Vol. 91, № 7. P. 2650–2655.
- Ayala-Ramirez M., Jasim S., Feng L. et al. Adrenocortical carcinoma: clinical outcomes and prognosis of 330 patients at a tertiary care center // Eur. J. Endocrinol. 2013. Vol. 169, № 6. P. 891–899.
- Berruti A., Terzolo M., Sperone P. et al. Etoposide, doxorubicin and cisplatin plus mitotane in the treatment of advanced adrenocortical carcinoma: a large prospective phase II trial // Endocr. Relat. Cancer. 2005. Vol. 12, № 3. P. 657–666.
- Bilimoria K.Y., Shen W.T., Elaraj D. et al. Surgeon Adrenocortical carcinoma in the United States: treatment utilization and prognostic factors // Cancer. 2008. Vol. 113, № 11. P. 3130–3136.
- Costa R., Wesolowski R., Raghavan D. Chemotherapy for advanced adrenal cancer: improvement from a molecular approach? // BJU Int. 2011. Vol. 108, № 10. P. 1546–1554.
- Dean M., Fojo T., Bates S. Tumour stem cells and drug resistance // Nat. Rev. Cancer. 2005. Vol. 5, № 4. P. 275–284.
- Durivage H.J., BurnhAm N.L. Prevention and management of toxicities associated with antineoplastic drugs // J. Pharm. Pract. 1991. Vol. 4, № 1. P. 27–48.
- Fassnacht M., Allolio B. Clinical management of adrenocortical carcinoma // Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 2009. Vol. 23, № 2. P. 273–289.
- Fassnacht M., Johanssen S., Quinkler M. et al. Limited prognostic value of the 2004 International Union Against Cancer staging classification for adrenocortical carcinoma: proposal for a Revised TNM Classification // Cancer. 2009. Vol. 115, № 2. P. 243–250.
- Fassnacht M., Libé R., Kroiss M., Allolio B. Adrenocortical carcinoma: a clinician's update // Nat. Rev. Endocrinol. 2011. Vol. 7, № 6. P. 323–335.
- Icard P., P. Goudet P., C. Charpenay C. et al. Adrenocortical carcinomas: surgical trends and results of a 253-patient series from the French Association of Endocrine Surgeons study group // World J. Surg. 2001. Vol. 25, № 7. P. 891–897.
- Ito Y., Obara T., Okamoto T. et al. Efficacy of single-voided urine metanephrine and normetanephrine assay for diagnosing pheochromocytoma // World J. Surg. 1998. Vol. 22, № 7. P. 684–688.
- Keskin S., Taş F., Vatanserver S. Adrenocortical carcinoma: clinicopathological features, prognostic factors and outcome // Urol. Int. 2013. Vol. 90, № 4. P. 435–438.
- Khan T.S., Imam H., Juhlin C. et al. Streptozocin and o,p'DDD in the treatment of adrenocortical cancer patients: long-term survival in its adjuvant use // Ann. Oncol. 2000. Vol. 11, № 10. P. 1281–1287.
- Ling V., Gerlach J., Kartner N. Multidrug resistance // Breast Cancer Res. Treat. 1984. Vol. 4, № 2. P. 89–94.
- Macfarlane D. Cancer of the adrenal cortex; the natural history, prognosis and treatment in a study of fifty-five cases // Ann. R Coll Surg. Engl. 1958. Vol. 23, № 3. P. 155–166.
- Morimoto R., F. Satoh F., O. Murakami O. et al. Immunohistochemistry of a proliferation marker Ki67/MIB1 in adrenocortical carcinomas: Ki67/MIB1 labeling index is a predictor for recurrence of adrenocortical carcinomas // Endocr. J. 2008. Vol. 55, № 1. P. 49–55.
- Ng L., Libertino J.M. Adrenocortical carcinoma: diagnosis, evaluation and treatment // J. Urol. 2003. Vol. 169, № 1. P. 5–11.
- Porpiglia F., Fiori C., Daffara F. et al. Retrospective evaluation of the outcome of open versus laparoscopic adrenalectomy for stage I and II adrenocortical cancer // Eur. Urol. 2010. Vol. 57, № 5. P. 873–878.
- Roman S. Adrenocortical carcinoma // Curr. Opin. Oncol. 2006. Vol. 18, № 1. P. 36–42.
- Schteingart D.E., Doherty G.M., Gauger P.G. et al. Management of patients with adrenal cancer: recommendations of an international consensus conference // Endocr. Relat. Cancer. 2005. Vol. 12, № 3. P. 667–680.

29. Weiss L. M. Comparative histologic study of 43 metastasizing and nonmetastasizing adrenocortical tumors // Am. J. Surg. Pathol. 1984. Vol. 8, № 3. P. 163–169.

Поступила в редакцию 03.04.2015 г.

P.N.Romashchenko<sup>1</sup>, N.A.Maistrenko<sup>1</sup>, R. V.Orlova<sup>2</sup>,  
A.I.Babich<sup>1</sup>

## RESULTS OF DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF ADRENOCORTICAL CANCER

<sup>1</sup> Department of faculty surgery named after S.P.Fedorov, Military Medical Academy named after S.M.Kirov; <sup>2</sup> Saint-Petersburg State University

The results of examination and treatment of 96 patients with adrenocortical cancer (ACC) were analyzed. Local forms of ACC (I and II stages (T1–2N0M0) were found in 19 patients, locally advanced forms (III stage (T1–4N1M0; T3–4N0M0) — in 62 cases and metastatic forms of ACC (IV stage (TxNxM1) — in 15 patients. The diagnostic approach to ACC was optimized. It allowed identifying ACC on early stages of oncological process and staging of oncological process preoperatively in order to justify a rational treatment option. Surgical interventions were

performed on 85 patients. The authors used an open access in 75 patients and endovideosurgical — in 10. The most common way of surgery was to remove an affected adrenal gland with fat of upper paranephrium and regional for adrenal lymph nodes (n=56). The adrenalectomy and nephrectomy were fulfilled on 23 patients. A removal of the right adrenal with tumor and thrombus of the interior vena cava was carried out in 2 patients. Some patients (n=4) underwent the explorative interventions. Combined treatment was applied in 28 patients with ACC of III stage. This gave a possibility to increase their life-span from 17,5±8,4 to 36,3±6 months. The overall 3-year survival rate for patients with ACC was 41,2% and 5-year survival observed in 18,7%. An application of modified treatment-and-diagnostics algorithm allowed increasing detection of patients with local and locally advanced forms of ACC in 2,5 times. Therefore, the application of rational treatment options have reduced the number of intra-operative complications from 38,8% to 10,2% and postoperative complication rates- from 61,1% to 20,4%, the lethality rate — from 7,1% to 0% in early postoperative period. These measures have increased the life-span and life quality in 2 times.

**Key words:** *adenocortical carcinoma, adrenalectomy, adrenocortical cancer polychemiotherapy, combined treatment of adrenocortical cancer*