



М.Е. БЕЛОШИЦКИЙ, А.П. КАЛИНИН, О.П. БОГАТЫРЕВ, Г.А. ПОЛЯКОВА,
В.И. ШУМСКИЙ

УДК 616.45-006-089.168

Московский областной научно–исследовательский клинический институт им.
М.Ф. Владимирского

Отдаленные результаты хирургического лечения инциденталом надпочечников

Белошицкий Михаил Евгеньевич

кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения хирургической эндокринологии

121351, г. Москва, ул. Молодогвардейская, д. 36, корп. 6, кв. 48, тел. 8–916650–60–00, e-mail: mbelosh1@mail.ru

Изучены отдаленные результаты хирургического лечения у 193 больных, оперированных в 1995–2006 гг. в МОНИКИ по поводу инциденталом надпочечников (ИН). У 58 больных опухоли являлись гормонально-активными, у 135 – гормонально-неактивными; у 154 – доброкачественными, у 39 – злокачественными (у 30 – первичные, у 6 – метастатические). Независимо от гистоструктуры доброкачественных ИН, ни в одном случае рецидива опухоли не отмечено, а выраженность имевшихся тех или иных гормональных расстройств и обусловленных ими клинических проявлений после операции в 90% заметно снижалась или полностью устранялась. Результаты хирургического лечения адренокортикального рака (АКР) зависели от стадии опухолевого процесса, размеров новообразования и радикальности выполненной операции. У больных с метастатическими опухолями надпочечников (МОН) после «потенциально радикальной» адреналэктомии положительные результаты получены в случаях их изолированного метакронного характера.

Ключевые слова: инциденталома надпочечников, адреналэктомия, адренокортикальный рак.

M.E. BELOSHITKY, A.P. KALININ, O. P. BOGATIREV, G.A. POLYAKOVA, V.I. SHUMSKY

Moscow Regional Clinical Research Institute named after M.F. Vladimirovsky

Long-term results of surgical treatment of adrenal insidentalomas

Long-term results of surgical treatment of adrenal insidentalomas (AI) were studied in 193 patients operated on in 1995 to 2006 in the MONIKI. 58 tumors were hormonally active, 135 - hormonally inactive, 154 - sound, 39 - malignant (primary in 30, 6 - metastatic). It is established that, irrespective of morphological variants of AI no cases of recurrence of the tumor were observed, and the severity of some available hormonal disorders and the resulting clinical symptoms after surgery in 90% significantly reduced or completely eliminated. Results of surgical treatment of adrenocortical cancer were depended on tumor stage, tumor size, and radical operation performed. In patients with metastatic tumors of the adrenal glands after «potentially radical» adrenalectomy positive results were obtained in cases of isolated metachronous nature.

Keywords: adrenal insidentalomas, adrenalectomy, adrenocortical carcinoma.

Широкое внедрение в клиническую практику современных лучевых методов диагностики, техническое и методологическое их совершенствование послужили причиной появления новой проблемы в эндокринной хирургии – случайно выявленных опухолей надпочечников, так называемых инциденталом. Частота их обнаружения в последние годы настолько возросла, что некоторые исследователи стали говорить о новой «эндокринной эпидемии» [1, 2, 3, 4].

Инциденталома надпочечников (ИН) является собирательным клиническим термином, включающим в себя случайно обнаруженные новообразования, исходящие не только из всех зон коркового и мозгового слоев надпочечников,

но также из элементов мезенхимы и нейроэктодермы, метастатические опухоли, псевдонадпочечниковые поражения [1, 5, 6]. По данным большинства авторов, около трети инциденталом надпочечников обладает в той или иной степени гормональной активностью, а каждая десятая является злокачественной, среди которых ведущее место занимает адренокортикальный рак [7, 8, 9].

Лечение ИН, как правило, хирургическое с использованием как «открытых» так эндоскопических доступов [10, 11, 12], однако его отдаленные результаты в зависимости от морфофункционального варианта опухоли изучены недостаточно [2, 13, 14]. **Целью данного исследования** являлось на основании изучения отдаленных результатов оценить

эффективность хирургического лечения инциденталом надпочечников и определить основные прогностические критерии в зависимости от их гистоструктуры и гормональной активности.

Материалы и методы

Отдаленные результаты хирургического лечения изучены у 193 больных (муж. – 55, жен. – 138), 16-77 лет ($53,3 \pm 12,9$), в сроках наблюдения от 2 до 192 мес. ($52 \pm 14,8$ мес.), оперированных в 1995-2006 г. в отделении хирургической эндокринологии МОНИКИ по поводу ИН. Односторонняя адреналэктомия с опухолью произведена у 186 больных, из них у 65 с помощью эндовидеохирургической техники. У 7 со злокачественными новообразованиями в связи с выраженной инвазией в прилежащие структуры и органы произведена нерадикальная резекция опухоли. По результатам дооперационного клиничко-лабораторного обследования у 43 диагностирован синдром Конна, у 7 – латентный синдром Кушинга, у 8 «малоактивная» феохромоцитома (ФХЦ), у 135 опухоль расценивалась как гормонально-неактивная. Гистологически и иммуногистохимически у 79 верифицирована аденокортикальная аденома, у 10 аденокортикальная опухоль с неопределенным потенциалом злокачественности (АОНПЗ), у 27 – аденокортикальный рак (АКР), у 14 – ФХЦ, у 33 – киста, у 8 – ганглионеврома, у 6 – миелолипома, у 4 – редкие доброкачественные опухоли (у 1 – лейомиома, 1 – невринома, у 2 – липома), у 3 – редкие первичные злокачественные опухоли надпочечников (нейробластома,

двусторонняя лимфома, меланома), у 9 – МОН. Основными критериями оценки результатов хирургического лечения служили: динамика жалоб и клинических проявлений, изменения показателей гормонального гомеостаза, отсутствие местного рецидива опухоли (по данным УЗИ, РКТ, МРТ). Эффективность хирургического лечения злокачественных новообразований оценивалась на основании результатов анализа показателей общей и безрецидивной выживаемости, при этом рассчитывалась медиана срока наблюдения от момента проведения хирургического лечения до смерти.

Результаты и обсуждение

Ни в одном случае с доброкачественными новообразованиями надпочечников ($n=154$), а также с АОНПЗ ($n=10$) рецидива опухоли не отмечено. В целом у 57,8% больных с имевшейся ранее артериальной гипертензией зафиксирована нормализация или стабилизация артериального давления на более низких цифрах. Данная динамика в характере течения артериальной гипертензии наблюдалась не только у больных с синдромами Конна (у 81,4%) и Кушинга (у 85,7%), но и у 41,2% больных, у которых опухоль расценивалась как гормонально-неактивная (ГНО), что заставило усомниться в правильности клинического диагноза (табл. 1).

У больных (43) с синдромом Конна отмечена положительная динамика и в отношении других клинических проявлений первичного гиперальдостеронизма (ПГА). Так частота симптомов мышечной слабости, полиурии и никтурии,

Таблица 1.

Динамика течения артериальной гипертензии у больных, оперированных по поводу доброкачественных новообразований надпочечников

Клинический диагноз	Динамика течения артериальной гипертензии							
	Нормализация АД		Стабилизация АД на более низких цифрах		Без динамики		Гипотония	
	n	%	n	%	n	%	n	%
С-м Кона	15	34,9	20	46,5	7	16,3	1	2,3
С-м Кушинга	4	57,1	2	28,6	-	-	1	14,3
Феохромоцитома	12	85,7	-	-	-	-	2	14,3
ГНО	16	16,5	24	24,7	57	58,8	-	-

Таблица 2.

Показатели уровня калия, альдостерона в крови и активности ренина плазмы у больных с синдромом Конна до и после хирургического лечения ($M \pm m$)

Показатель	До операции		После	
	пределы колебаний	среднее значение	пределы колебаний	среднее значение
Калий (4,0 – 5,2 ммоль/л)	2,8 – 4,9	$3,8 \pm 0,08$	3,9 - 5,3	$4,6 \pm 0,09$ $p > 0,05$
Альдостерон (0,1 – 0,8 нмоль/л)	0,24 - 3,7	$0,82 \pm 0,16$	0,02 - 1,6	$0,31 \pm 0,19$ $p < 0,001$
Активность ренина (1,5 – 5,7 нг/мл/час)	0,27 - 1,8	$1,1 \pm 0,63$	0,33 - 3,6	$1,5 \pm 0,94$ $p > 0,05$

M-среднеарифметическое значение, m-стандартное отклонение, p-критерий достоверности.



Таблица 3.
Показатели общей и безрецидивной выживаемости больных АКР после радикального хирургического лечения

Показатели выживаемости	n	Медиана (мес.)	Выживаемость, %		
			1 год	3 года	5 лет
Общая	23	-	78,0±9,1	60,6±10,3	55,4±10,9
Безрецидивная	23	27,7	62,5±9,8	45,4±10,2	45,4±10,2

Таблица 4.
Показатели общей выживаемости больных аденокарциномой надпочечников в зависимости от стадии заболевания

Стадия	n	Медиана (мес.)	Выживаемость, %		
			1-летняя	3-летняя	5-летняя
I	3	-	100±0,0	100±0,0	100±0,0
II	4	-	100±0,0	100±0,0	100±0,0
III	15	33,2	61,0±9,2	48,1±10,1	39,4±12,0
IV	1		0	0	0

выявляемых до операции, уменьшилась с 45,7% и 40% до 17,1% и 12,2% соответственно. Анализ динамики изменений гормонального гомеостаза до и после оперативного лечения у этих больных показал (табл. 2), что у 95% нормализовались показатели уровня калия и альдостерона в крови, тогда как показатель активности ренина плазмы у 46% остался пониженным, и его средние значения достоверно не различались ($p > 0,05$). Причиной этого, по-видимому, явились необратимые микроструктурные изменения в почках (очаговый гломерулосклероз, атрофия канальцев, склероз артериол), которые были выявлены у ряда больных с ПГА по результатам интраоперационной биопсии.

У всех 7 больных, оперированных по поводу латентного синдрома Кушинга, все показатели глюкокортикоидной функции надпочечников полностью нормализовались. У 2 непродолжительное время (до 3 месяцев) отмечались клинические и лабораторные проявления надпочечниковой недостаточности, потребовавшие проведения заместительной терапии глюкокортикоидами.

Что касается длительного наблюдения за пациентами, у которых были аденомы обоих надпочечников и которым была выполнена односторонняя адреналэктомия ($n=9$), то лишь у 4 (44%) из них отмечена тенденция к увеличению контралатеральной опухоли в размере не более 1 см за 3 года. У других размеры и структура неудаленных опухолей сохранялись без динамики. Учитывая низкую опасность их злокачественного перерождения и отсутствие выраженной гормональной активности, ни в одном из этих наблюдений операции на другом надпочечнике не выполнялись.

При динамическом обследовании оперированных больных по поводу ФХЦ ($n=14$) ни у одного артериальной гипертензии не зафиксировано. Более того, у 2 отмечена стойкая умеренная гипотония (90-100/60-70), которая, учитывая нормальные показатели уровня кортизола в крови и экскреции его с мочой, не рассматривалась нами как проявление надпочечниковой недостаточности.

Четверо больных с АКР, у которых радикальной операции выполнить не удалось в связи с обширным прорастанием

опухоли в окружающие анатомические структуры, умерли в течение 4-10 месяцев от прогрессирования заболевания. Показатели общей и безрецидивной выживаемости проанализированы у 23 радикально оперированных больных АКР (максимальный срок наблюдения составил 78 месяцев), из них 12 живы (10 из них без признаков рецидива), 10 – умерли от прогрессирования заболевания в сроки от 7 до 34 месяцев после лечения. Общая пятилетняя выживаемость составила $55,4 \pm 10,9\%$, безрецидивная $45,5 \pm 10,2\%$. Медиана общей выживаемости за пятилетний период наблюдения достигнута не была, а медиана безрецидивной выживаемости составила 27,7 месяцев (табл. 3).

У 12 (54,5%) больных АКР в сроки от 2 до 28 месяцев (у 7 из них в течение первого года) после радикального хирургического лечения развился рецидив заболевания в виде местного распространения опухолевого процесса и/или метастазирования (регионарного и отдаленного). Клинически у 5 больных он характеризовался болевым синдромом, у 3 – резким похуданием, вплоть до кахексии, у 2 – гектической лихорадкой, у 2 – нестабильной гемодинамикой с тенденцией к гипотонии. По данным визуализирующих исследований (УЗИ, РКТ, ПЭТ, сканированию костей), у 9 выявлялось местное распространение опухолевого процесса с поражением забрюшинных лимфатических узлов, у 10 – отдаленное метастазирование (в легкие – у 5, печень – у 4, опухолевые тромбы в венах – у 2, контралатеральный надпочечник – у 1). Продолжительность жизни больных раком коры надпочечника была достоверно связана со стадией заболевания. Так, наиболее благоприятные результаты (показатель 5-летней выживаемости = $100 \pm 0,0\%$) зарегистрированы у больных аденокарциномой надпочечников I-II стадий. При III стадии показатель 5-летней выживаемости ($39,4 \pm 12,0\%$) был достоверно ($p < 0,001$) ниже, при этом половина больных умерли в течение первых 33,2 месяцев после операции. Единственный больной, у которых была выявлена IV стадия заболевания, умер от рецидива через 7 месяцев (табл. 4).

При анализе показателей общей выживаемости больных АКР в зависимости от размера опухоли отмечено, что около

90% больных, имевших карциномы 10,0 см и более, погибли в течение первых 3 лет после хирургического лечения, тогда как при опухолях меньшего диаметра показатели выживаемости свидетельствуют о более благоприятном прогнозе заболевания ($p < 0,05$).

Вопрос о тактике лечения больных с рецидивом АКР остается открытым. Повторное оперативное лечение предпринималось нами лишь в одном наблюдении с местным рецидивом опухоли и отсутствием на тот момент отдаленных метастазов. В дальнейшем местного роста опухоли у этой больной не выявлено, однако через год был диагностирован отдаленный метастаз в печень. В качестве химиотерапии в одном наблюдении с метастазами в легкие и забрюшинные лимфоузлы, в другом – в печень мы использовали хлоритан (ортопара-дихлордифенилдихлорэтан) в суммарной дозе 100 и 126 грамм. Положительного результата отмечено не было. Лучевая терапия по поводу рецидива АКР с множественным метастатическим поражением лимфатических узлов забрюшинного пространства проведена в одном наблюдении. Основным показанием к ее проведению явился выраженный болевой синдром, плохо купируемый введением наркотических анальгетиков. Суммарная очаговая доза составила 30 Грей. В течение 2 недель наблюдалось субъективное улучшение в виде уменьшения болей, интенсивность которых в дальнейшем стала нарастать. Через 2 месяца больная умерла от прогрессирования заболевания.

Отдаленные результаты хирургического лечения изучены у 3 больных с редкими первичными злокачественными опухолями надпочечников. Все они умерли в течение первого года от прогрессирования заболевания. Больной с нейробластомой, резецированной нерадикально в связи с инвазивным ростом в НПВ и аорту, умер через 3 месяца. Больная с первичной двухсторонней лимфомой, после проведенной адреналэктомии справа, отказалась от химиотерапевтического лечения и умерла через 6 месяцев после операции. Больной с первичной меланомой, которому была выполнена адреналэктомия с опухолью справа, при этом на тот момент уже имелся метастаз в левой доле печени, умер через 7 месяцев.

Из 9 оперированных больных с МОН, у 2 радикальной операции выполнить не удалось (метастазный метастаз меланомы, синхронный аденогенного рака из неустановленного очага). Химиотерапия этим больным не проводилась. Оба они умерли от прогрессирования заболевания в течение 6 месяцев. Показатели общей выживаемости проанализированы у 7 больных с МОН, которым была выполнена условно радикальная операция. Общая и безрецидивная 5-летняя выживаемость больных с МОН составила $71,4 \pm 9,7\%$ и $66,7 \pm 19,2\%$ соответственно. Медиана общей продолжительности жизни достигнута не была, безрецидивной составила 73,2 месяца. Положительные результаты хирургического лечения (отсутствие местного роста опухоли и отдаленного метастазирования) отмечены у 3 (50%) пациентов с изолированными метастазами МОН, у 2 из них морфологически верифицирован метастаз почечно-клеточного рака, у 1 – аденокарциномы толстой кишки. Рецидив заболевания развился у 3 (50%) в сроках от 5 до 113 мес. У всех с рецидивом ранее был верифицирован рак почки с синхронным метастазом в надпочечник. Во всех наблюдениях рецидив проявлялся отдаленным метастазированием с поражением контралатеральной почки (у 2), костей скелета (у 2), легких (у 1), поджелудочной железы (у 1).

Заключение

Независимо от морфологического варианта доброкачественных ИН ни в одном случае рецидива опухоли

не отмечено, а выраженность имевшихся тех или иных гормональных расстройств и обусловленных ими клинических проявлений после операции в 90% заметно снижалась или полностью устранялась.

Результаты хирургического лечения АКР зависели от стадии опухолевого процесса и радикальности выполненной операции. Учитывая, что в настоящее время единственно эффективным методом его лечения является хирургический, основной задачей, стоящей перед хирургами, является выявление и удаление опухолей на более ранних стадиях заболевания.

У больных с МОН после «потенциально радикальной» адреналэктомии положительные результаты получены в случаях их изолированного метастазного характера.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ветшев П.С., Ипполитов Л.И., Лотов А.Н. и соавт. Инциденталомы надпочечников // Проблемы эндокринологии. — 1998. — Т. 44, № 5. — С. 20-26.
2. Калинин А.П., Куликов Л.К., Привалов Ю.К. и соавт. Современные аспекты проблемы инциденталом надпочечников // Анналы хирургии. — 2006. — № 4. — С. 5-9.
3. Gross M.D., Korobkin M., Bou-Assaly W., Rubello D. Incidentally-discovered adrenal masses // Discov. Med. — 2010. — Vol. 9. — P. 24-33.
4. Young W.F. Jr. The incidentally discovered adrenal mass // N. Engl. J. Med. — 2007. — Vol. 356. — P. 601-610.
5. Бельцевич Д.Г., Кузнецов Н.С., Солдатова Т.В. и соавт. Инциденталома надпочечников // Эндокринная хирургия. — 2009. — № 1 (4). — С. 19-23.
6. Gross M.D., Shapiro B. Clinically silent adrenal masses // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1993. — Vol. 77, № 4. — P. 885-888.
7. Кузнецов Н.С., Бельцевич Д.Г., Ванушко В.Э., Солдатова Т.В. и др. Дифференциальная диагностика инциденталом надпочечников // Эндокринная хирургия. — 2011. — № 1. — С. 5-16.
8. Androulakis I.I., Kaltsas G., Piaditis G., Grossman A.B. The clinical significance of adrenal incidentalomas // European Journal of Clinical Investigation. — 2011. — Vol. 41. — P. 552-560.
9. Vassilatou E., Vryonidou A., Michalopoulou S., Manolis J. et al. Hormonal activity of adrenal incidentalomas: results from a long-term follow-up study // Clinical endocrinology. — 2009. — Vol. 70. — P. 674-679.
10. Майстренко Н.А., Ромащенко П.Н., Довганюк В.С., Лысанюк М.В. Современный алгоритм диагностики и лечения новообразований надпочечников // Современные аспекты хирургической эндокринологии. Материалы II Украинско-Российского симпозиума. — Харьков, 2011. — С. 254-261.
11. Chapis Y., Dousset B., Bonnichon P. et al. Which adrenal incidentalomas are to be operated? // Ann. Chir. — 2001. — Vol. 126, № 10. — P. 985-991.
12. Guerrieri M., De Sanctis A., Crosta F., Arnaldi G. et al. Adrenal incidentaloma: surgical update // J. Endocrinol. Invest. — 2007. — Vol. 30. — P. 200-4.
13. Anagnostis P., Efstathiadou Z., Polyzos S.A., Tsolakidou K. et al. Long term follow-up of patients with adrenal incidentalomas - a single center experience and review of the literature // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. — 2010. — Vol. 118. — P. 610-6.
14. Vilar L., Freitas M., Canadas V., Albuquerque J.L. et al. Adrenal incidentalomas: diagnostic evaluation and long-term follow-up // Endocrine practice. — 2008. — Vol. 14. — P. 269-278.