

Адрес для переписки:

Москва, Каширское шоссе, 34.

Бадочкин Владимир Васильевич - зав. кафедрой ревматологии, д.м.н., профессор.

© БРИТВИН Т.А., КАЛИНИН А.П., ПИРОГОВ Д.А. — 2008

**АДРЕНОКОРТИКАЛЬНЫЙ РАК (СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ)**

Т.А. Бритвин, А.П. Калинин, Д.А. Пирогов

(Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, директор — член-корр. РАМН, проф. Г.А. Оноприенко, отделение хирургической эндокринологии, руководитель — чл.-корр. РАМН, проф. А.П. Калинин)

**Резюме.** В обзоре представлены современные данные о диагностике и лечении аденокортикального рака (АКР). Рассматриваются вопросы хирургического, лекарственного и лучевого лечения АКР.**Ключевые слова:** надпочечники, аденокортикальный рак, диагностика, лечение.**ADRENOCORTICAL CARCINOMA (CURRENT ASPECTS)**

T.A. Britvin, A.P. Kalinin, D.A. Pirogov

(Department of Endocrine surgery, Moscow Regional M.F. Vladimirsky Clinical Research Institute)

**Summary.** The present review is devoted to current data of diognostication and treatment of adrenocortical carcinoma. Here examined aspects of surgery, chemotherapy and radiation therapy of adrenocortical carcinoma are considered.**Key words:** adrenal gland, adrenocortical carcinoma, diagnosis, treatment.

Аденокортикальный рак (АКР) остается одной из наиболее сложных в диагностическом и лечебном плане проблем эндокринной хирургии и онкологии.

Первое описание клинического наблюдения АКР относится к 1898 году и принадлежит Н. Rolleston и Н. Marks (цит. А.А. Баронин [2]). В дальнейшем большой вклад в изучение вопросов клиники, диагностики и лечения АКР внесли иностранные (В. Меуо, А. Hartman, М. Cleveland и L.C. Knox) и отечественные (Н.И. Брюханов, В.Л. Боголюбов, В.Н. Шамоу, О.В. Николаев) ученые.

АКР относится к числу сравнительно редких опухолей и среди взрослого населения встречается в 0,5-2,5 случаях на 1 млн. в год [19,41]. Частота АКР среди детей не превышает 0,3 случая на 1 млн. в год [19,28], однако некоторые авторы указывают на более высокую заболеваемость — 3,4-4,2 случая на 1 млн. [59]. Заболеваемость АКР в России не определена. По данным ряда авторов «доля» АКР в структуре хирургической патологии надпочечников составляет 10,9% [13]. Женщины болевают чаще, но в некоторых работах среди больных отмечено преобладание мужчин [43,74]. АКР встречается в любом возрасте, при этом отмечаются два возрастных пика заболеваемости: у детей до 15 лет (по некоторым данным младше 5 лет) и у взрослых — 40-60 лет [42,61,77].

Этиология и патогенез АКР окончательно не ясны. Подавляющее большинство карцином коры надпочечника развиваются спорадически, редко опухоль ассоциируется с различными наследственными заболеваниями (синдромы Беквита-Вайдеманна, Ли-Фраумени, множественной эндокринной неоплазии I типа).

При спорадическом АКР установлена патогенетическая роль мутаций некоторых генов. Одной из них считается потеря гетерозиготности локуса 17p13. Этот локус включает опухолевый ген-супрессор p53, мутации которого приводят к нарушению клеточного цикла и неконтролируемой пролиферации. В исследовании

Gicquel С. с соавт. (2001) в 82% карцином коры надпочечника выявлена потеря гетерозиготности на уровне локуса 17p13. Вместе с тем, ранее различные мутации p53 были отмечены не более чем у 20% больных АКР [55]. Такое несоответствие между потерей гетерозиготности локуса 17p13 и мутациями p53 предполагает наличие других супрессорных генов, инактивирующие мутации которых приводят к образованию опухоли. Полагают, что этими генами являются p16 и p21 [68]. Возможно, что за прогрессию АКР ответственна инактивация нескольких генов-супрессоров, локализованных на разных хромосомах.

Другим значимым генетическим дефектом считается потеря гетерозиготности локуса 11p15, который включает гены инсулиноподобного фактора роста 2 типа (ИФР-2), p57<sup>KIP2</sup> и H19. Сверхэкспрессия гена ИФР-2, выявляемая по данным ряда авторов в 90% аденокортикальных карцином, приводит к активации пролиферации опухолевых клеток [34]. Кроме того, ИФР-2 участвует в механизмах ауто- и паракринной регуляции роста клеток АКР. Роль H19 и p57<sup>KIP2</sup> в патогенезе спорадического АКР остается неясной. Однако при синдроме Беквита-Вайдеманна инактивирующая мутация гена p57<sup>KIP2</sup> обнаруживается значительно чаще, чем гиперэкспрессия ИФР-2. В «рамках» этого синдрома, который характеризуется аутосомно-доминантным типом наследования, наряду с АКР, возможно развитие опухоли Вильмса, гепатобластомы и рабдомиосаркомы. При синдроме Ли-Фраумени, развитие которого обусловлено мутациями в одном из аллелей супрессорного гена p53, произошедшими в половой клетке и, следовательно, передающимися по наследству, имеется врожденная предрасположенность к развитию различных, чаще первично-множественных опухолей, в том числе и АКР. Синдром МЭН-1 обусловлен мутациями гена-супрессора локуса 11q13, которые по некоторым данным выявляются в 21% карцином коры надпочечника [64]. Наиболее частыми проявлениями син-

дрома МЭН-1 являются первичный гиперпаратиреоз, нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы, опухоли или гиперплазия гипофиза. АКР, как и доброкачественные опухоли коры надпочечника, аденомы щитовидной железы, гипернефрома, полипоз желудка, опухоли яичников, множественные липомы развиваются у больных МЭН-1 значительно реже.

Молекулярно-генетические аспекты аденокортикальных опухолей еще мало изучены, однако результаты проведенных исследований позволяют предположить, что иммуногенотипирование в сочетании с гистологическим исследованием в будущем может стать основой дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных опухолей коры надпочечника.

Клиническая симптоматика АКР определяется функциональной активностью, размером и степенью распространенности опухоли.

По данным ряда авторов большинство карцином коры надпочечника являются гормонально-активными [12,13,39,50]. По сводной статистике Французской ассоциации эндокринных хирургов среди 253 больных АКР у 167 (66%) опухоль была гормонально-активной и у 86 (34%) нефункционирующей [41]. А.А. Баронин и соавт. (2002), напротив, наблюдали отсутствие функциональной активности опухоли у большинства больных АКР. В работе Т.А. Бритвина и соавт. (2008) показано, что среди 51 больного АКР только у 16 (32%) опухоль характеризовалась гормональной активностью. Данные некоторых зарубежных авторов также свидетельствуют о преобладании гормонально-неактивных аденокортикальных карцином [43,72]. Эта тенденция, по-видимому, связана с широким внедрением в клиническую практику лучевых методов диагностики (УЗИ, КТ, МРТ), что привело в последние годы к увеличению числа случайно выявленных опухолей надпочечников.

Для гормонально-активных карцином коры надпочечника характерна симптоматика аденогиперкортицизма, определяемая преимущественно секретируемыми кортикостероидами. Наиболее часто АКР ассоциирован с синдромом Кушинга, развитие которого обусловлено избыточной секрецией глюкокортикоидов. Значительно реже наблюдается «изолированная» секреция андрогенов. АКР с «изолированной» секрецией эстрогенов или минералокортикоидов представляет казуистическую редкость. В ряде исследований отмечен смешанный характер секреции кортикостероидов, а также эктопическая секреция опухолевыми клетками некоторых гормонов и биологически активных веществ [29,53].

У больных гормонально-неактивным АКР отсутствуют классические клинические проявления нарушения функции коры надпочечников. Чаше отмечаются неспецифические симптомы (слабость, утомляемость, недомогание, снижение аппетита, тошнота). По мере прогрессирования опухолевого процесса развивается болевой синдром в связи с компрессией окружающих органов и тканей, появляется пальпируемое новообразование в брюшной полости, наблюдаются снижение массы тела, лихорадка, изменения картины крови, у мужчин расширение вен семенного канатика. В литературе имеются единичные наблюдения гормонально-неактивного АКР, в которых заболевание манифестировало клиникой острого живота или абсцесса забрюшинного пространства [58,70].

В связи с отсутствием специфических клинических проявлений гормонально-неактивные карциномы коры надпочечников, как правило, не распознаются своевременно, за исключением случайных находок при визуализирующих исследованиях брюшной полости. Данные литературы о частоте АКР среди случайно выявленных опухолей надпочечников существенно различаются. Некоторые авторы указывают на связь между частотой АКР среди инциденталом надпочечников и их размером. Так, в исследовании W.T. Shen и соавт. (2005) показано, что среди случайно выявленных опухолей надпочечников, диаметр которых менее 4 см, «доля» АКР составляет 2%, 4-6 см – 6%, более 6 см – 25%. Ю.К. Александров и соавт. (2008) приводят данные, свидетельствующие о том, что среди случайно выявленных опухолей надпочечников менее 30 мм частота АКР составила 5%, 30-60 мм – 20% и более 60 мм – 100%.

Основная задача лабораторной диагностики АКР заключается в выявлении характерных для аденогиперкортицизма гормонально-метаболических и электролитных нарушений. Существует мнение, согласно которому все опухоли надпочечников, в том числе и АКР, являются гормонально-активными, поэтому для достоверной оценки функционального состояния необходимо исследовать не только уровни гормонов, но и их предшественников и метаболитов.

У больных гормонально-активным АКР мониторинг соответствующих гормонов позволяет оценивать эффективность лечения и судить о прогнозе заболевания. Так, Т.А. Бритвин и соавт. (2008) у больных АКР с синдромом Кушинга после радикальной операции отмечали либо нормализацию уровня кортизола в крови и суточной экскреции его свободной фракции в моче, либо развитие надпочечниковой недостаточности. По данным этих авторов в случаях рецидива опухоли или развития метастазов наблюдалась гиперкортизолемиа, причем у некоторых больных повышение уровня кортизола в крови предшествовало появлению клинической симптоматики синдрома Кушинга.

Следует отметить, что, наряду с биохимическими и гормональными исследованиями, современная лабораторная диагностика располагает методами количественной оценки молекулярно-биологических факторов, характеризующих фундаментальные биологические свойства опухоли, что при ряде злокачественных новообразований позволяет достоверно оценивать характер клинического течения и прогноз заболевания. В этой связи заслуживают внимания представленные в литературе данные о клинической значимости некоторых факторов регуляции апоптоза и ангиогенеза, определяемых в сыворотке крови больных АКР [4].

Исключительное значение для дооперационной верификации АКР имеют неинвазивные визуализирующие исследования (УЗИ, КТ и МРТ). Некоторые прямые и косвенные признаки (большие размеры, многоузловое строение, неоднородность структуры, нечеткие контуры, наличие кальцинатов, инфильтративный рост и наличие метастазов) могут указывать на злокачественность опухоли надпочечника. Вместе с тем, при некоторых АКР указанные признаки при лучевой топоческой диагностике не выявляются.

АКР в УЗ-изображении характеризуется неправильно овальной или округлой формой, неровными, не все-

гда четкими контурами. Структура опухолей негетерогенно гипоехогенная или с чередованием зон повышенной и пониженной эхогенности. Одним из характерных признаков АКР, отмечаемым примерно в 50%, является наличие в массиве опухоли участков обызвествления, которые в некоторых опухолях имеют вид обширных бесформенных скоплений извести [7]. Нередко кальцинаты определяются и в капсуле опухоли. Следует подчеркнуть, что в связи с большими размерами опухолей при УЗИ нередко возникают трудности с определением их органной принадлежности и вовлеченности в опухолевый процесс прилежащих органов и тканей. Более информативными в этом плане являются КТ и МРТ. Поэтому основной задачей этих визуализирующих исследований является не столько установление наличия опухоли, сколько определение ее точной локализации, возможной связи с прилежащими органами, выявление метастазов в забрюшинном пространстве и оценка контрлатерального надпочечника.

Для диагностики злокачественных опухолей коры надпочечников используется скintiграфия с  $^{131}\text{I}$ -6/3-йодметилхолестеролом,  $^{75}\text{Se}$ -метилхолестеролом. Соответствующие исследования проводились Ю.Р. Касаткиным и А.С. Аметовым (1981), В. Shapiro и соавт. (1981), L. Varzon и соавт. (2001), а их результаты свидетельствуют о приемлемой информативности (не более 70%) данного метода только при функционирующих адренокортикальных карциномах. Диагностическая ценность скintiграфии при гормонально-неактивном АКР нуждается в дальнейшем изучении.

Одним из новых, перспективных методов диагностики в онкологии является позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), основанная на регистрации метаболизма некоторых веществ в клетках злокачественных опухолей. Основным радиофармпрепаратом, используемым при проведении ПЭТ, в настоящее время является 2-фтор-2-дезоксид-Д-глюкоза, меченая  $^{18}\text{F}$  ( $^{18}\text{F}$ -ФДГ). Именно накопление глюкозы в клетках злокачественных опухолей в результате нарушения баланса между ферментами гексокиназой и глюкозо-6-фосфатазой и составляет основу данного исследования. В надпочечниках физиологический уровень накопления  $^{18}\text{F}$ -ФДГ низкий [17]. Вместе с тем, проведенные исследования свидетельствуют о высокой информативности ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ в диагностике АКР. Так, по данным M. Yun и соавт. (2001), полученным при обследовании 50 больных, чувствительность ПЭТ составила 100%, специфичность — 94%, а информативность в целом — 96%. В другом исследовании [54], которое включало 150 больных с различными опухолями надпочечников, чувствительность ПЭТ в плане выявления АКР составила 98,5%, специфичность — 92%, а сопоставление ПЭТ-данных с результатами КТ повысило специфичность исследования до 98%. Отмечена высокая информативность ПЭТ и при выявлении рецидива и метастазов АКР [52]. В ряде исследований показано, что информативность ПЭТ зависит от митотической активности опухолевых клеток, а интенсивность поглощения опухолью радиофармпрепарата коррелирует с прогнозом заболевания [48,52]. Для проведения ПЭТ у больных АКР предлагаются и другие радиофармпрепараты, однако их диагностическая ценность продолжает изучаться [44]. Несмотря на столь высокую точность ПЭТ, она имеет некото-

рые недостатки, которые в первую очередь связаны с ограниченной доступностью и высокой стоимостью исследования, невозможностью применения у больных с нарушениями углеводного обмена, а также значительным снижением точности при опухолях небольших размеров.

Ангиография как инвазивный метод исследования в настоящее время с целью топической диагностики АКР используется редко. В литературе имеются данные о применении селективной ангиографии для определения принадлежности опухоли к надпочечнику или близлежащим органам [3]. Данный метод также позволяет выявить основные источники кровоснабжения опухоли, а в случаях ее выраженной васкуляризации выполнить эмболизацию основных питающих сосудов для предотвращения большой кровопотери во время операции. При правосторонней локализации опухоли рекомендуется выполнение каваграфии, позволяющей оценить взаимоотношение опухоли с нижней полой и почечной венами и их вовлечение в опухолевый процесс.

Гистологическая верификация АКР основывается на выявлении макро- и микроскопических критериев малигнизации. В настоящее время общепризнанной является система L.M. Weiss и соавт. (1989), включающая 9 диагностических признаков, манифестирующих риск развития рецидива или метастазов: высокий ядерный показатель, митотическая активность (более 5 митозов на 50 репрезентативных полей зрения), атипичные фигуры митоза, эозинофилия цитоплазмы опухолевых клеток (75% опухолевых клеток), диффузная архитектура опухоли (33% ткани опухоли), некрозы, инвазия вен, инвазия синусоидов, инвазия капсулы. АКР имеет 4 и более из указанных критериев, при этом такие признаки, как высокая митотическая активность, атипичные фигуры митоза и инвазия вен отмечены только в карциномах коры надпочечника. Однако гистологическая дифференциальная диагностика опухолей коры надпочечника нередко вызывает значительные трудности, поэтому проводятся исследования, направленные на изучение факторов, достоверно характеризующих потенциал малигнизации. В частности, исследуются плоидность ДНК [36] и теломеразная активность [8]. Особую значимость представляют иммуногистохимические исследования, на основании которых возможна разработка новых патогенетически обоснованных методов лечения АКР [5,20,62].

Единственным методом потенциально радикального лечения АКР является хирургический. Операцией выбора считается адреналэктомия с опухолью единым блоком с окружающей жировой клетчаткой. Для обеспечения радикальности операции некоторые авторы рекомендуют удаление всей паранефральной клетчатки соответствующей половины забрюшинного пространства [14]. Регионарные лимфатические узлы удаляются при наличии клинически явных метастазов. Вопрос о выполнении превентивных лимфодиссекций окончательно не решен, однако многие исследователи считают обязательным удаление лимфатических узлов паранефрального, парааортального (слева) и паракавального (справа) коллекторов [14,15].

Предметом дискуссии до настоящего времени остается выбор хирургического доступа и, прежде всего, целесообразность выполнения видеолaparоскопической адреналэктомии при АКР. Большинство исследовате-

лей считают возможным выполнение радикальной операции только из «открытых» доступов, при этом выбор осуществляется между лапаротомическим, тораколапаротомическим и торакофренолюмботомическим доступами, каждый из которых имеет преимущества и недостатки [9,27,49]. Выполнение видеоэндоскопической адреналэктомии по поводу АКР многие авторы считают нецелесообразным, основываясь на данных, свидетельствующих о высоком риске рецидива опухоли. Так, в исследовании J.E. Lee (2008) показано, что из 127 больных АКР, которым адреналэктомия была выполнена из открытых доступов, рецидив опухоли развился только у 19 (15%), тогда как после лапароскопической адреналэктомии этот показатель составил 89%. По данным R.J. Gonzalez и соавт. (2005), которые проанализировали результаты операций у 160 больных АКР, частота имплантационных метастазов по брюшине после лапароскопической и «открытой» адреналэктомии составила 83% и 8%, соответственно. В.Kirshtein и соавт. (2008), напротив, не отметили локальных рецидивов опухоли у 14 оперированных лапароскопически больных АКР. По мнению Н.А. Майстренко и соавт. (2008) злокачественные адреналкортикальные опухоли диаметром не более 5 см без признаков прорастания в соседние органы могут успешно удаляться эндовидеохирургическим способом. Результаты проведенных этими авторами исследований свидетельствуют также и о том, что с использованием видеоэндоскопической техники возможно выполнение адекватных забрюшинных лимфодиссекций при АКР. Одним из аргументов сторонников видеоэндоскопических адреналэктомий является то, что при подозрении на злокачественный характер опухоли возможно произвести конверсию доступа, а развитие рецидива опухоли в большей степени обусловлено ее биологическими особенностями, а не способом выполнения операции [57].

В целом, анализируя данные литературы, следует подчеркнуть, что вопрос о доступе при операциях по поводу АКР и других злокачественных опухолей надпочечников должен решаться индивидуально. Абсолютными противопоказаниями к видеоэндоскопической адреналэктомии являются признаки инвазии опухоли в окружающие анатомические структуры, наличие метастазов и большие (6 см и более) размеры опухоли.

Согласно литературным данным показатель 5-летней общей выживаемости больных АКР после радикального хирургического лечения составляет 37-60%, при этом у 13-38% больных в течение первых 3 лет развивается локальный рецидив опухоли, у 18-69% — множественные регионарные или отдаленные метастазы [6, 13,27,39,60]. Анализ отдаленных результатов свидетельствует, что важнейшими прогностическими критериями являются стадия опухолевого процесса и радикальность операции [6,41,43,63]. Другие клинико-морфологические факторы (пол и возраст больных, размер и функциональная активность опухоли) не имеют самостоятельного прогностического значения. Вместе с тем, до настоящего времени не существует классификации АКР по международной системе TNM. Наиболее широко применяется система стадирования, предложенная D.A. MacFarlane (1958) и модифицированная M. Sullivan и соавт. (1978), хотя в отечественной и зарубежной литературе представлены и другие системы опре-

деления стадии АКР [10,33,59].

При локальном рецидиве опухоли производятся повторные операции. В одном из наиболее репрезентативных исследований представлены результаты реопераций по поводу рецидива АКР у 52 из 140 ранее радикально оперированных больных [25]. Авторы сообщали, что повторную радикальную операцию удалось произвести 20 больным, при этом показатель 5-летней выживаемости у них составил 50% по сравнению с 8% в группе больных, у которых опухоль оказалась неоперабельной. Аналогичные результаты представлены в работе R.D. Schulick и M.F. Brennan (1999), согласно которым медиана выживаемости после полной резекции локального рецидива составила 74 месяца и была достоверно выше по сравнению с этим показателем (16 мес.) у больных, которым не удалось произвести полное удаление рецидивной опухоли. Представленные данные свидетельствуют о необходимости регулярного обследования больных АКР после радикального хирургического лечения с целью более раннего выявления возможного рецидива болезни, что позволяет произвести повторное радикальное оперативное вмешательство.

Вопросы химиотерапии АКР до настоящего времени остаются окончательно нерешенными, несмотря на то, что первые попытки использования различных фармакологических агентов для лечения этого заболевания предпринимались еще в 50-60 годах прошлого столетия. В случаях неоперабельных опухолей и при развитии метастазов после радикальных операций рекомендуется лекарственное лечение, однако, многие авторы признают тот факт, что современные противоопухолевые препараты не оказывают выраженного цитостатического эффекта в отношении АКР.

В качестве терапии первой линии используют производные орто-пара-дихлор-дифенил-дихлорэтана (o,p'-DDD) — митотан (лизодрен, HRA Pharma, Франция; Bristol Meyer Squibb, США; хлодитан, Украина), который оказывает цитотоксический эффект на клетки коры надпочечников, угнетая биосинтез кортикостероидов. В этой связи наиболее оправданным является применение митотана при гормонально-активном АКР. Отмечено, что митотан при длительном приеме (не менее 3 месяцев) примерно в 70% приводит к снижению избыточной продукции гормонов, и, как следствие, уменьшению клинических проявлений, но только в 30-40% к частичной регрессии опухоли.

Для оценки адекватности получаемой больным дозы митотана, а также в связи с возможным развитием тяжелых побочных эффектов необходимо проводить мониторинг его концентрации в сыворотке крови. В наиболее репрезентативных исследованиях, направленных на изучение эффективности митотана, показано, что цитотоксический эффект развивается при концентрации 14-20 мкг/мл [40,71,79]. Однако этот показатель, по-видимому, не является абсолютным. Так, M. Seki и соавт. (1999) описали наблюдение полной регрессии локального рецидива и легочных метастазов АКР у больного, уровень митотана в крови которого не превышал 10 мг/л. Аналогичные наблюдения полной или частичной регрессии метастазов АКР при низкой концентрации митотана в сыворотке крови больных представлены и другими авторами [30,79].

У больных гормонально-активным АКР при отсут-

ствии аденолитического эффекта на фоне проводимого лечения митотаном возможно назначение аминоглутетимида или кетоконазола как в режиме монотерапии, так и в комбинации с митотаном или противоопухолевыми препаратами [21,46].

Предлагаются различные схемы химиотерапии АКР, в том числе и в сочетании с митотаном, однако их эффективность за исключением отдельных сообщений оказывается низкой. Наиболее перспективными признаются сочетания цисплатина с эпозидом и доксорубицином [18,26]. Проводятся исследования по изучению эффективности при АКР и других химиотерапевтических препаратов [24,38].

Имеются сообщения об успешном применении у больных АКР сурамина [31,73]. Данный препарат обладает антипаразитарным действием, но в экспериментах на животных была выявлена его и адренокортикостероидная активность. Позднее в исследованиях *in vitro* на клеточных линиях АКР человека (SW-13 и NCI-H295) было подтверждено цитотоксическое и аденолитическое действие этого препарата в концентрациях, которые могут быть достигнуты в клинических условиях. R.V. La Rossa и соавт. (1990) представили результаты клинического исследования по применению сурамина у 16 больных с метастазирующим АКР и показали, что в 4 наблюдениях отмечалась частичная регрессия опухоли и метастазов, в 5 – стабилизация опухолевого процесса, в 7 – его прогрессирование. Кроме того, по данным этих авторов у 2 больных с избыточной продукцией стероидных гормонов применение сурамина позволило нормализовать их концентрацию на протяжении 3 и 10 месяцев. Вместе с тем, сурамин обладает серьезными побочными эффектами (тромбоцитопения, коагулопатия, полинейропатия, кожные аллергические реакции), поэтому в настоящее время в клинической практике не применяется.

Вопрос о том, проводить ли адъювантное лечение после радикальных операций при отсутствии регионарных метастазов остается спорным. Некоторые исследователи предлагают проведение химиотерапии после радикального хирургического лечения при II и III стадиях заболевания, обосновывая это частым рецидивированием опухоли, другие считают это нецелесообразным, поскольку нет убедительных доказательств того, что проведение системного лекарственного лечения предупреждает развитие рецидива опухоли.

Сообщения о применении лучевой терапии в лечении АКР немногочисленны, при этом большинство

авторов признает данный вид лечения неэффективным. Вместе с тем, результаты отдельных исследований последних лет, в которых использовались современные технологии проведения лучевой терапии, заставляют пересмотреть сложившееся мнение. Так, M. Fassnacht и соавт. (2006) сообщили о лучевой терапии на область радикально удаленной опухоли и показали, что частота локального рецидива в этой группе была значительно ниже по сравнению с больными, которым адъювантное лечение не проводилось. Однако, по данным этих авторов, лучевая терапия не повлияла на показатели общей выживаемости. Неоспоримым является и тот факт, что при лечении больных с метастазами АКР в костях и головном мозге лучевая терапия рассматривается как метод выбора и по данным ряда исследователей позволяет добиться хорошего эффекта [22].

В качестве альтернативы хирургическому и лекарственному лечению у пожилых больных или в связи с тяжелыми сопутствующими заболеваниями возможно проведение радиочастотной или лазерной абляции первичной опухоли и ее метастазов. V.J. Wood и соавт. (2003) представили данные о проведении радиочастотной термоабляции нерезектабельных опухолей у 15 больных АКР, согласно которым у 8 из них по результатам КТ было отмечено полное или частичное разрушение опухоли с последующим отсутствием роста в среднем в течение 10 месяцев, у 3 – стабилизация роста опухоли и у 4 – отсутствие эффекта. Итальянскими авторами были опубликованы результаты лазерной абляции метастазов в печени у 4 больных АКР с синдромом Кушинга [56]. После 3-4 сеансов была отмечена полная регрессия метастазов размером до 5 см и частичная регрессия метастазов размером более 5 см. В течение 9-48 месяцев после проведенного лечения 2 больных умерли от дальнейшего прогрессирования заболевания, 2 – живы без признаков рецидива заболевания по данным КТ и гормональных исследований. Широкое применение этих методов лечения вряд ли можно считать оправданным, однако у некоторых больных радиочастотная или лазерная абляция может оказаться эффективной.

В заключение следует отметить, что проблема диагностики и лечения АКР остается окончательно не решенной. Перспективы ее решения связаны с современными молекулярно-биологическими, иммуногистохимическими и иммуногенетическими исследованиями, а также с разработкой и внедрением в клиническую практику новых “таргетных” лекарственных препаратов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Александров Ю.К., Потапов М.П., Патрунов Ю.Н. Роль визуализирующих методов исследования в морфологической верификации инциденталом надпочечников // Современные аспекты хирургической эндокринологии. Материалы XVII Российского симпозиума по хирургич. эндокринологии с международным участием. – Пермь, 2008. – С.8-10.
2. Баронин А.А. Первичные и метастатические опухоли надпочечников: Дисс. ... докт. мед. наук. – М., 2002. – 315 с.
3. Баронин А.А., Клименков А.А., Сельчук В.Ю. и др. Рак коры надпочечника // Российский онколог. журн. – 2002. – № 2. – С.4-8.
4. Бритвин Т.А., Кушинский Н.Е., Бабкина И.В., Казанцева И.А. Результаты хирургического лечения и факторы прогноза адренокортикального рака // Анналы хирургии. – 2007. – № 3. – С.36-39.
5. Бритвин Т.А., Гуревич Л.Е., Полякова Г.А. и др. Имму-

- ногистохимическое исследование ангиогенного фенотипа опухолей коры надпочечников // Анналы хирургии. – 2007. – № 6. – С.43-47.
6. Бритвин Т.А., Калинин А.П., Полякова Г.А. и др. Диагностика и лечение адренокортикального рака: Пособие для врачей. – М.: МОНИКИ, 2008. – 23 с.
7. Воронцова С.В. Современная лучевая диагностика гормонально-активных опухолей надпочечников: Дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2002. – 165 с.
8. Глухов А.И., Харнас С.С., Ипполитов Л.И. Теломераза: новые возможности в диагностике заболеваний щитовидной железы и надпочечников // Современные аспекты хирургической эндокринологии. Материалы XVI Российского симпозиума по хирургич. эндокринологии. – Саранск, 2007. – С.63-64.
9. Давыдов М.И., Филимонок А.В., Клименков А.А., Николаев А.В. О доступе к правому надпочечнику // Современные аспекты хирургической эндокринологии. Материалы XVI Российского симпозиума по хирургич. эндокринологии. – Саранск, 2007. – С.72-74.

10. Искендеров Ф.И. Злокачественные опухоли надпочечников: Дисс. ... докт. мед. наук. — М., 1995. — 312 с.
11. Касаткин Ю.Р., Аметов А.С. Радиоизотопные методы исследования в диагностике заболеваний гипоталамус-гипофиз-кора надпочечников. Учебное пособие. — М., 1981. — 20 с.
12. Коваленко Т.И., Бондаренко В.О., Аметов А.С. и др. Злокачественные образования надпочечников // Актуальные проблемы современной эндокринологии. Материалы IV Всероссийского конгресса эндокринологов. — СПб., 2001. — С.496.
13. Комиссаренко И.В., Рыбаков С.И., Кваченюк А.Н. Опыт комбинированного лечения больных аденокортикальным раком // Онкология. — 2005. — Т. 7, № 3. — С.264-266.
14. Комиссаренко И.В., Кваченюк А.Н. Особенности хирургической тактики при аденокортикальном раке // Современные аспекты хирургического лечения эндокринной патологии. Материалы I Украинско-Российского симпозиума по эндокринной хирургии с международным участием. — Киев, 2006. — С.110-111.
15. Майстренко Н.А., Довганюк В.С., Ромащенко П.Н. Комплексный подход в диагностике и хирургическом лечении новообразований надпочечников // Современные аспекты хирургического лечения эндокринной патологии. Материалы I Украинско-Российского симпозиума по эндокринной хирургии с международным участием. — Киев, 2006. — С.118-119.
16. Майстренко Н.А., Ромащенко П.Н., Довганюк В.С., Лысанюк М.В. Эволюция подходов к эндовидеохирургии надпочечников // Современные аспекты хирургической эндокринологии. Материалы XVII Российской симпозиума по хирургич. эндокринол. с международным участием. — Пермь, 2008. — С.134-135.
17. Труфанов Г.Е., Рязанов В.В., Дергунова Н.И. и др. Совмещенная позитронно-эмиссионная и компьютерная томография (ПЭТ-КТ) в онкологии. — СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2005. — 124 с.
18. Abraham J., Bakke S., Rutt A. A phase II trial of combination chemotherapy and surgical resection for the treatment of metastatic adrenocortical carcinoma // Cancer. — 2002. — Vol. 94, № 9. — P.2333-2343.
19. Allolio B., Fassnacht M. Adrenocortical carcinoma: clinical update // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2006. — Vol. 91, № 6. — P.2027-2037.
20. Allolio B., Fassnacht M., Hahner S., et al. Tissue arrays as tools to identify new treatment targets // 2<sup>nd</sup> Annual International Adrenal Cancer Symposium: Clinical and Basic Science, Ann Arbor. — Michigan, 2008. — P.37.
21. Ahlman H., Khorram-Manesh A., Jansson S., et al. Cytotoxic treatment of adrenocortical carcinoma // World J. Surg. — 2001. — Vol. 25, № 7. — P.927-933.
22. Bartley G.B., Campbell R.J., Salomao D.R. Adrenocortical carcinoma metastatic to the orbit // Ophthal. Plast. Reconstr. Surg. — 2001. — Vol. 17, № 3. — P.215-220.
23. Barzon L., Zucchetto P., Boscaro M., et al. Scintigraphic patterns of adrenocortical carcinoma: morpho-functional correlates // Eur. J. Endocrinol. — 2001. — Vol. 145. — P.743-748.
24. Baudin E., Docao C., Gicquel C., et al. Use of topoisomerase I inhibitor (irinotecan, CPT-11) in metastatic adrenocortical carcinoma // Ann. Oncol. — 2002. — Vol. 13. — P.1806-1809.
25. Bellantone R., Ferrante A., Boscherini M., et al. Role of reoperation in recurrence of adrenal cortical carcinoma results from 188 cases collected in the Italian national registry for adrenal cortical carcinoma // Surg. — 1998. — Vol. 122, № 5. — P.1212.
26. 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. — P.657-666.
27. Borrelli D., Bergamini C., Borrelli A., et al. Surgical strategy in the treatment of adrenal cortex cancer. Expanded and repeated interventions // Ann. Ital. Chir. — 2003. — Vol. 74, № 3. — P.311-317.
28. Ciftci A.O., Senosak M.E., Tanyel F.C., Buyukpatukcu N. Adrenocortical tumors in children // Pediatr. Surg. — 2001. — Vol. 36, № 4. — P.549-554.
29. DeAsis D.N., Samaan N.A. Feminizing adrenocortical carcinoma with Cushing's syndrome and pseudohyperparathyroidism // Arch. Intern. Med. — 1978. — Vol. 138, № 2. — P.301-303.
30. Dickstein G., Shechner C., Arad E., et al. Is there a role for low doses of mitotane as adjuvant therapy in adrenocortical carcinoma? // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 83, № 9. — P.3100-3103.
31. Dorfinger K., Niederle B., Vierhapper H., et al. Suramin and the human adrenocortex results of experimental and clinical studies // Surg. — 1991. — Vol. 110. — P.1100-1105.
32. Fassnacht M., Hahner S., Polat B., et al. Efficacy of adjuvant radiotherapy of the tumor bed on local recurrence of adrenocortical carcinoma // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2006. — Vol. 91, № 11. — P.4501-4504.
33. Fassnacht M., Hahner S., Johanssen J., et al. German adrenal cancer registry: can registries help to identify prognostic factors? // 2<sup>nd</sup> Annual International Adrenal Cancer Symposium: Clinical and Basic Science, Ann Arbor. — Michigan, 2008. — P.89.
34. Gicquel C., Raffin-Sanson M.L., Gaston V., et al. Structural and functional abnormalities at 11p15 are associated with malignant phenotype in sporadic adrenocortical tumours: study on a series of 82 tumours // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1997. — Vol. 82. — P.2559-2565.
35. Gicquel C., Bertanga X., Gaston V., et al. Molecular markers and long-term recurrences in a large cohort of patients with sporadic adrenocortical tumours // Cancer Res. — 2001. — Vol. 61. — P.6762-6767.
36. Giordano T.J. Molecular pathology of adrenal cortical tumors: separating adenomas from carcinomas // Endocr. Pathol. — 2006. — Vol. 17, № 4. — P.355-363.
37. Gonzalez R.J., Shapiro S., Sarlis N., et al. Laparoscopic resection of adrenal cortical carcinoma: a cautionary note // Surg. — 2005. — Vol. 138, № 6. — P.1078-1085.
38. Gross D.J., Munter G., Bitan M., et al. The role of imatinib mesylate (Glivec) for treatment of patients with malignant endocrine tumors positive for c-kit or PDGF-R // Endocr. Relat. Cancer. — 2006. — Vol. 13. — P.535-540.
39. Hanna A.M., Pham T.H., Askegard-Giesmann J.R. Outcome of adrenocortical tumors in children // J. Pediatr. Surg. — 2008. — Vol. 43, № 5. — P.843-849.
40. Heilmann P., Wagner P., Nawroth P.P., Zeigler R. Therapy of the adrenocortical carcinoma with Lysodren (o,p'-DDD). Therapeutic management by monitoring o,p'-DDD blood levels // Med. Klin. (Munich). — 2001. — Vol. 96, № 7. — P.371-377.
41. Icard P., Goudet P., Charpenay C., et al. Adrenocortical carcinoma: 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.
42. Kebebew E., Reiff E., Duh Q.-Y., Clark O.H. Extent of disease at presentation and outcome for adrenocortical carcinoma: have we made progress? // World J. Surg. — 2006. — Vol. 30, № 5. — P.872-878.
43. Kendrick M., Lloyd R., Erickson L., et al. Adrenocortical carcinoma: surgical progress or status Quo? // Arch. Surg. — 2001. — Vol. 136, № 5. — P.543-549.
44. Khan T.S., Sundin A., Juhlin C. 11C-metomidate PET imaging of adrenocortical cancer // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. — 2003. — Vol. 30, № 3. — P.403-410.
45. Kirshstein B., Yelle J.D., Moloo H., Poulin E. Laparoscopic adrenalectomy for adrenal malignancy: a preliminary report comparing the short-term outcomes with open adrenalectomy // J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tec. — 2008. — Vol. 18, № 1. — P.42-46.
46. Kopf D., Goretzki P.E., Lehnert H. Clinical management of malignant adrenal tumors // J. Cancer Res. Clin. Oncol. — 2001. — Vol. 127, № 3. — P.143-155.
47. La Rocca R.V., Stein C.A., Danesi R., et al. Suramin in adrenal cancer modulation of steroid hormone production, cytotoxicity in vitro, and clinical antitumor effect // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1990. — Vol. 71, № 2. — P.497-504.
48. Leboulleux S., Dromain G., Auperin A., et al. Diagnostic and prognostic value of <sup>18</sup>F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in adrenocortical carcinoma: a prospective comparison with computed tomography // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2006. — Vol. 91, № 3. — P.920-925.
49. Lee J.E. How extensive does the primary surgery need to be? // 2<sup>nd</sup> Annual International Adrenal Cancer Symposium: Clinical and Basic Science, Ann Arbor. — Michigan, 2008. — P.23.
50. Libe R., Fratticci A., Bertherat J. Adrenocortical cancer: pathophysiology and clinical management // Endocr. Relat. Cancer. — 2007. — Vol. 14, № 1. — P.13-28.
51. Macfarlane D.A. Cancer of adrenal cortex: the natural history, prognosis and treatment in study of fifty-five cases // Ann. R. Coll. Surg. Engl. — 1958. — Vol. 23. — P.155-186.
52. Mackie G., Shulkin B., Ribeiro R., et al. Use of [<sup>18</sup>F]Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in evaluating locally recurrent and metastatic adrenocortical carcinoma // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2006. — Vol. 91, № 7. — P.2665-2671.
53. Messer C.K., Kirschenbaum A., New M.I., et al. Concomitant secretion of glucocorticoid, androgens, and mineralocorticoid by an adrenocortical carcinoma: case report and review of literature // Endocr. Pract. — 2007. — Vol. 13, № 4. — P.408-412.
54. Messer U., Miller E., Lerman H., et al. <sup>18</sup>F-FDG PET/CT in the evaluation of adrenal masses // J. Nucl. Med. — 2006. — Vol. 47. — P.32-37.
55. Ohgaki H., Kleihues P., Heitz P.U. p53 mutations in sporadic adrenocortical tumors // Int. J. Canc. — 1993. — Vol. 54. — P.408-410.
56. Pacella C.M., Stasi R., Bizzarri G., et al. Percutaneous laser ablation of unresectable primary and metastatic adrenocortical carcinoma // Eur. J. Radiol. — 2008. — Vol. 66, № 1. — P.88-94.
57. Palazzo F.F., Sebag F., Sierra M., et al. Long-term outcome

- following laparoscopic adrenalectomy for large solid adrenal cortex tumors // World J. Surg. — 2006. — Vol. 30, № 5. — P.893-898.
58. Ramos-Medina A., Que F.G. Adrenocortical carcinoma presenting as a retroperitoneal abscess: an unusual presentation of a rare tumor // Endocr. Pract. — 2007. — Vol. 13, № 5. — P.567-570.
  59. Ribeiro R.C., Michalkiewicz E.L., Figueiredo B.C. Adrenocortical tumors in children // Braz. J. Med. Biol. Res. — 2000. — Vol. 33, № 10. — P.1225-1234.
  60. Roman S. Adrenocortical carcinoma // Curr. Opin. Oncol. — 2006. — Vol. 18, № 1. — P.36-42.
  61. Sandrini R., Ribiero R.C., DeLacerda L. Extensive personal experience — childhood adrenocortical tumors // J. Clin. Endocrin. Metab. — 1997. — Vol. 82. — P.2027-2031.
  62. Sasano H., Nakamura M. An immunohistochemical analysis of surrogate markers for potential target specific therapy // 2<sup>nd</sup> Annual International Adrenal Cancer Symposium: Clinical and Basic Science, Ann Arbor. — Michigan, 2008. — P.51.
  63. Schulick R.D., Brennan M.F. Long-term survival after complete resection and repeat resection in patients with adrenocortical carcinoma // Ann. Surg. Oncol. — 1999. — Vol. 6, № 8. — P.719-726.
  64. Schulte K.M., Mengel M., Heinze M., et al. Complete sequencing and messenger ribonucleic acid expression analysis of the MEN I gene in adrenal cancer // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 85. — P.441-448.
  65. Seki M., Nomura K., Hirohara D., et al. Changes in neoplastic cell features and sensitivity to mitotane during mitotane-induced remission in a patient with recurrent, metastatic adrenocortical carcinoma // Endocr. Relat. Cancer. — 1999. — Vol. 6. — P.529-533.
  66. Shapiro B., Britton K.E., Hawkins L.A., Edwards C.R.W. Clinical experience with <sup>75</sup>Se selenomethylcholesterol adrenal imaging // Clin. Endocrinol. — 1981. — Vol. 15. — P.19-27.
  67. Shen W.T., Sturgeon C., Duh Q.Y. From incidentaloma to adrenocortical carcinoma: the surgical management of adrenal tumors // J. Surg. Oncol. — 2005. — Vol. 89, № 3. — P.186-192.
  68. Stojadinovic A., Hoos A., Nissan A., et al. Adrenocortical carcinoma clinical, morphologic, and molecular characterization // J. Clin. Oncol. — 2003. — Vol. 34. — P.54-64.
  69. Sullivan M., Bojkan M., Hodges C.V. Adrenal cortical carcinoma // J. Urol. — 1978. — Vol. 120. — P.660-665.
  70. Suyano K., Beppu T., Isiko T. Spontaneous rupture of adrenocortical carcinoma // Am. J. Surg. — 2007. — Vol. 194, № 1. — P.77-78.
  71. Van Slooten H., Moolenaar A.J., van Seters A.P., Smeenk D. The treatment of adrenocortical carcinoma with o,p'-DDD: prognostic implications of serum level monitoring // Eur. J. Cancer Clin. Oncol. — 1984. — Vol. 20, № 1. — P.47-53.
  72. Vassilopoulou-Sellin R., Schultz P. Adrenocortical carcinoma: a clinical outcome at the end of the 20th century // Cancer. — 2001. — Vol. 92, № 5. — P.1113-1121.
  73. Vierhapper H., Nowotny A., Mostbeck G., Waldhauser W. Effect of suramin in a patient with adrenocortical carcinoma // Lancet. — 1989. — Vol. 1, № 8648. — P.1207-1208.
  74. Wangberg B., Khorram-Manesh A., Jasson S., et al. Favorable long-term survival in adrenocortical carcinoma using aggressive surgery and mitotane — a single centre experience // 2<sup>nd</sup> Annual International Adrenal Cancer Symposium: Clinical and Basic Science, Ann Arbor. — Michigan, 2008. — P.97.
  75. Weiss L.M., Medeiros L.J., Vickery A.L. Pathologic features of prognostic significance in adrenocortical carcinoma // Am. J. Pathol. — 1989. — Vol. 13. — P.202-206.
  76. Wood B.J., Abraham J., Hvizda J.L., et al. Radiofrequency ablation of adrenal tumors and adrenocortical carcinoma metastasis // Cancer. — 2003. — Vol. 97, № 3. — P.554-560.
  77. Wooten M.D., King D.K. Adrenal cortical carcinoma. Epidemiology and treatment with mitotane and review of the literature // Cancer. — 1993. — Vol. 72. — P.3145-3155.
  78. Yun M., Kim W., Alnafisi N., et al. <sup>18</sup>F-FDG PET in characterizing adrenal lesions detected on CT or MRI // J. Nucl. Med. — 2001. — Vol. 42. — P.1795-1799.
  79. Zancanella P., Pianovski M.A., Oliveira B.H. Mitotane associated with cisplatin, etoposide, and doxorubicin in advanced childhood adrenocortical carcinoma: mitotane monitoring and tumor regression // J. Pediatr. Hematol. Oncol. — 2006. — Vol. 28, № 8. — P.513-524.

Адрес для переписки:

129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2

Бритвин Тимур Альбертович — д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения хирургической эндокринологии ГУ МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, e-mail: britvint@mail.ru

© БЕССОНОВА Л.О., ВЕРЛАН Н.В., КОЛЕСНИЧЕНКО Л.С. — 2008

## РОЛЬ СИСТЕМЫ ГЛУТАТИОНА В АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЕ ПРИ СОЧЕТАННОЙ ПАТОЛОГИИ ГИПОКСИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА

Л.О. Бессонова, Н.В. Верлан, Л.С. Колесниченко

(Иркутский государственный институт усовершенствования врачей, ректор — д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра клинической фармакологии, зав. — к.м.н., доц. Н.В. Верлан; Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра биоорганической и бионеорганической химии, зав. — д.м.н., проф. Л.С. Колесниченко)

**Резюме.** В статье представлен обзор данных литературы по влиянию перекисного окисления липидов (ПОЛ) и оксидативного стресса, активных форм кислорода (АФК) на развитие полиорганной патологии гипоксического генеза (сочетание хронической обструктивной болезни легких и хронической ишемии мозга) у больных старшей возрастной группы. Дана оценка роли системы глутатиона в предупреждении развития процессов свободнорадикального окисления. **Ключевые слова:** свободные радикалы, оксидативный стресс, патогенез, глутатион, антиоксидантная защита, хроническая обструктивная болезнь легких, хроническая ишемия мозга.

## THE ROLE OF SYSTEM OF GLUTATHIONE IN ANTIOXIDATIVE PROTECTION IN COMBINATIONAL PATHOLOGY OF HYPOXIC GENESIS

L.O. Bessonova, N.V. Verlan, L.S. Kolesnichenko

(Irkutsk State Institute for Postgraduate Studies, Irkutsk State Medical University)

**Summary.** The article deals with the review of literature data on the participation of peroxide oxidation of lipids (POL), active forms of oxygen (AFO), oxidative stress in the poliorgan pathology development of hypoxic genesis (the combination of chronic obstructive pulmonary disease and chronic cerebral ischemia) in patients of old age group. The assessment of glutathione system role in the prevention of free-radical oxidation process development has been presented.

**Key words:** free radicals, oxidative stress, pathogenesis, glutathione, antioxidant defence.

Поиск эффективных методов предупреждения и лечения состояний с полиморбидным фоном является одной из важнейших медико-социальных проблем. Это обусловлено увеличением продолжительности жизни

населения, а также все возрастающим омоложением контингента больных, страдающих болезнями, в патогенезе которых прослеживается гипоксический компонент. Исследования последних лет показали, что свобод-