

Новые подходы к лечению адренокортикального рака

Р.В. Тедорадзе, А.В. Филимонюк, М.Б. Шарнов, А.К. Антонов

Больница РАН (г. Троицк)
142190, Московская обл., г. Троицк, Октябрьский проспект, д. 3

Адренокортикальный рак (АКР) относится к числу онкологических заболеваний с наиболее плохим прогнозом. В статье рассматриваются проблемы стадирования патологического процесса и современные взгляды на хирургическое лечение, химио- и лучевую терапию АКР.

Ключевые слова: адренокортикальный рак, диагностика, лечение

Говоря о современном лечении адренокортикального рака (АКР), необходимо подробно остановиться на стадировании этого заболевания, так как именно установленная стадия определяет лечебную тактику и прогноз. UICC и ВОЗ впервые опубликовали систему стадирования в 2004 году (табл. 1). Однако, по данным последних исследований, данная система, основанная на классификации Macfarlane в модификации Sullivan, не обладает прогностической значимостью, так как выживаемость при II и III стадиях отличается незначительно. Кроме того, было показано, что у пациентов с IV стадией при наличии отдалённых метастазов прогноз значительно хуже, чем при их отсутствии.

Именно поэтому ENSAT (European Network for the Study of Adrenal Tumors) предложила новую TNM классификацию (табл. 1). В ней III стадия заболевания характеризуется опухолевой инфильтрацией окружающих тканей или опухолевым тромбозом нижней полой/почечной вены, или наличием метастатического поражения лимфоузлов, тогда как IV стадия ставится при обнаружении отдалённых метастазов. Классификация ENSAT очень помогает в определении прогноза пациентов с АКР.

Таблица 1. Система стадирования АКР по ENSAT		
Стадия	UACC/WHO 2004	ENSAT 2008
I	T ₁ N ₀ M ₀	T ₁ N ₀ M ₀
II	T ₂ N ₀ M ₀	T ₂ N ₀ M ₀
III	T ₁ N ₁ M ₀ , T ₂₋₃ N ₀ M ₀	T ₁₋₂ N ₁ M ₀ , T ₃₋₄ N ₀₋₁ M ₀
IV	T ₁₋₄ N ₀₋₁ M ₁ , T ₃ N ₁ M ₀ , T ₄ N ₀₋₁ M ₀	T ₁₋₄ N ₀₋₁ M ₁

T₁ – размеры опухоли – до 5 см; T₂ – размеры опухоли – более 5 см; T₃ – любой размер опухоли с местной инвазией в окружающие ткани; T₄ – любой размер опухоли с прорастанием в окружающие органы, печень, почки, поджелудочную железу, нижнюю полую вену (ENSAT: + опухолевый тромб нижней полой/почечной вены). N₀ – регионарные лимфатические узлы не увеличены; N₁ – имеются метастазы лимфатических узлов. M₀ – нет отдалённых метастазов; M₁ – есть отдалённые метастазы.

Всем пациентам с I–II стадиями заболевания, и большинству с III стадией должно проводиться полноценное удаление опухоли. При наличии образований, распространяющихся на окружающие ткани и врастающие в соседние органы, следует проводить одномоментную резекцию почки, печени, селезёнки, поджелудочной железы (ПЖ), желудка, кишки, нижней полой вены (НПВ). Удаление должно производиться единым блоком с первичным очагом. Наличие опухолевых тромбов в НПВ или в почечной вене не является противопоказанием для выполнения радикального оперативного вмешательства, однако требует применения искусственного кровообращения.

В РОНЦ им. Н.Н. Блохина М.И. Давыдовым разработана и внедрена методика удаления опухолевых тромбов из НПВ при раке почки (n = 280) без использования искусственного кровообращения. Мы с успехом используем данную методику при удалении опухолевых тромбов при АКР (n = 3). При выборе операционного доступа большинство авторов отдаёт предпочтение трансабдоминальным, позволяющим безопасно работать в аорто-кавальной зоне, выполнять адекватную лимфодиссекцию и удалять опухоли больших размеров. Забрюшинные и поясничные доступы имеют лишь исторический интерес.

Довольно спорной является проблема использования лапароскопических вмешательств в лечении АКР. С тех пор, как в 1992 г. была впервые проведена данная операция, она стала методом выбора при доброкачественных образованиях надпочечников, чей диаметр составлял меньше 6 см. В настоящее время принято считать, что открытая адrenaлэктомия при наличии АКР показана при инвазии соседних органов, наличии увеличенных лимфоузлов или при опухолях больше 10–12 см в диаметре. Cobb et al. провели обзор имеющейся литературы и привели данные о 25 больных, которым проводилось лапароскопическое оперативное вмешательство по поводу АКР. У 40 % больных возник рецидив заболевания или интраоперационная диссеминация. Gonzalez et al. так же отметил высокий процент ре-

цидивов лапароскопически удаленных АКР. Поэтому лапароскопические адреналэктомии при АКР должны проводиться только в адекватно организованных проспективных научных исследованиях.

Если вмешательство было выполнено не радикально, а проведение повторных операций не показано, необходимо использование дополнительных методов лечения. Однако даже после выполнения условно радикальных вмешательств риск возникновения рецидива остаётся достаточно высоким, в пределах 60–80 %, что в свою очередь так же обосновывает необходимость проведения адъювантной терапии большинству пациентов. В ретроспективном исследовании, проведённом Terzolo et al., отмечается значительное увеличение общей и безрецидивной выживаемости больных при использовании митотана в адъювантном режиме. Кроме того, в некоторых ситуациях предлагается использовать воздействие лучевой терапии на ложе удаленной опухоли при наличии факторов риска возникновения рецидивов. Лучевая терапия может быть полезна больным с метнораспространенным процессом (III стадия), а так же при подозрении на потенциально агрессивное течение заболевания (например, если Ki67 больше 20 %). При этом лучевую терапию следует начинать не позднее 3-х месяцев после операции. Рекомендуется использовать метод стандартного фракционирования, РОД 1,8–2 Гр 1 раз в день, 5 дней в неделю в течение 5–6 недель. При этом СОД должна быть не меньше 40 Гр, а лучше всего 50–60 Гр.

При возникновении рецидива АКР в первую очередь необходимо думать о возможности его оперативного удаления. Операцию следует выполнять, если есть возможность полноценно убрать очаг, а так же если после первоначальной операции прошло больше 4 месяцев. После операции необходима адъювантная терапия. При отсутствии отдаленных метастазов рекомендуется проводить облучение ложа удаленного рецидива. Если рецидив возник несмотря на адъювантное применение митотана, к нему можно добавить другие противоопухолевые препараты (например, стрептозотоцин).

Прогноз таких больных напрямую зависит от времени возникновения рецидива. При его развитии через 24 месяца и позднее после оперативного удаления первичного очага, он значительно лучше. Если очаг расценивается, как неоперабельный, пациенту следует проводить лечение по той же методике, что и при метастатическом поражении. При наличии доказанных метастатических очагов, заболевание должно рассматриваться как системное и лечиться соответственно. Однако если есть возможность радикально удалить первичный и метастатические очаги (одномоментно или в два этапа), это необходимо сделать, после чего провести адъювантную терапию митотаном.

Альтернативным вариантом лечения вторичного поражения печени при наличии очагов до 5 см, яв-

ляется радиочастотная абляция, но всегда необходимо взвешивать все плюсы и минусы данной процедуры. У нелеченых пациентов чаще всего начинают терапию с быстрого увеличения доз митотана, а через 4 недели после начала, в соответствии с концентрацией митотана в крови, решается вопрос о возможности добавления к терапии дополнительных цитостатиков. Если оказывается, что митотан усваивается достаточно хорошо (концентрация его в крови больше 8 мг/л), препарат продолжает применяться в монорежиме. Если же его меньше 4 мг/дл, необходимая концентрация (14 мг/дл) может быть достигнута минимум за 4 месяца, поэтому к митотану необходимо добавить другие препараты.

Наилучшие результаты были продемонстрированы Berruti et al при совместном применении митотана с этопозидом, доксорубицином и цисплатином. По критериям WHO, из 72 больных, ответ на терапию наблюдался у 49 %, причём у 5 пациентов отмечался полный регресс опухоли. При использовании комбинации митотана и стрептозотоцина ответ наблюдался в 36 % случаев. На момент написания данной статьи, проводится исследование 3 фазы по изучению данных схем. Ориентировочно, результаты будут опубликованы уже 2012 году.

Учитывая тот факт, что АКР синтезируют большое количество IGF-2, который работает посредством рецептора IGF-1, блокада данного рецептора может считаться довольно интересным вариантом таргетного воздействия. Уже начаты первые исследования, однако результаты пока не опубликованы. Кроме того, перспективным считается и применение ингибиторов тирозинкиназы. Опять же, данные до сих пор ограничены. До сих пор продолжается изучение эффективности сунитиниба в качестве монотерапии при опухолях, резистентных к платиносодержащим режимам. Кроме того, Alfredo Berruti с европейскими коллегами проводит исследование комбинации сорафиниба (400 мг внутрь 2 р/сут) с метрономным паклитакселом (60 мг/м²/нед. в/в). Хотя пока нет значительных успехов в применении таргетных препаратов, прорыв ожидается уже в следующем десятилетии.

В настоящее время уже можно с уверенностью сказать, что АКР не является радиорезистентной опухолью. Таким образом, при наличии клинически значимых метастатических очагов лучевая терапия может применяться и с паллиативной целью, что в первую очередь касается вторичного поражения костей. Кроме того, она может использоваться при наличии нерезектабельных очагов в брюшной полости, сопровождающихся болевым синдромом, обструкцией тонкой кишки и магистральных сосудов, а так же, довольно редко, при метастатическом поражении головного мозга.

В целом, при АКР прогноз считается не слишком хорошим, что обосновывает продолжение поиска

новых подходов к лечению. По данным различных авторов, общая выживаемость больных составляет от 16 % до 44 %. Суммируя данные различных авторов и собственный опыт, мы получили следующие цифры: 5-летняя выживаемость составила 47 % (41–52 %), а 10-летняя – 41 % (34–46 %). Разумеется, это напрямую зависит от стадии заболевания. Так, при I стадии 5-летняя выживаемость – 84 %, при II – 63 %, 51 % при III стадии, и 15 % при IV (по классификации ENSAT).

Литература

1. 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 Endocrin Metabol.* 2006. Vol. 91. P. 2650–2655.
2. Almeida M.Q., Fragoso M.C., Lotfi C.F. et al. Expression of IGF-II and its receptor in pediatric and adult adrenocortical tumors // *J Clin Endocrin Metabol.* 2008. Vol. 93, N 9. P. 3524–3531.
3. Assie G., Antoni G., Tissier F. et al. Prognostic parameters of metastatic adrenocortical carcinoma // *J Clin Endocrin Metabol.* 2007. Vol. 92. P. 148–154.
4. 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.
5. Bovio S., Cataldi A., Reimondo G. et al. Prevalence of adrenal incidentaloma in a contemporary computerized tomography series. *J Endocrinol Invest.* 2006. Vol. 29. P. 298–302.
6. Fassnacht M., Johanssen S., Quinkler M. et al. Limited prognostic value of the 2004 UICC staging classification for adrenocortical carcinoma - proposal for a revised TNM classification // *Cancer.* 2009. Vol. 115, N 2. P. 243–250.
7. Han S.J., Kim T.S., Jeon S.W. et al. Analysis of adrenal masses by 18F-FDG positron emission tomography scanning // *Int J Clin Pract.* 2007. Vol. 61. P. 802–809.
8. Ilias I., Sahdev A., Reznick R.H. et al. The optimal imaging of adrenal tumours: a comparison of different methods // *Endocr Relat Cancer.* 2007. Vol. 14. P. 587–599.
9. Kebebew E., Reiff E., Duh Q.Y. et al. Extent of disease at presentation and outcome for adrenocortical carcinoma: have we made progress? // *World J Surg.* 2006. Vol. 30. P. 872–878.
10. Kirschner L.S. Emerging treatment strategies for adrenocortical carcinoma: a new hope // *J Clin Endocrin Metabol.* 2006. Vol. 91. P. 14–21.
11. Libe R., Fratticci A., Bertherat J. Adrenocortical cancer: pathophysiology and clinical management // *Endocr Relat Cancer.* 2007. Vol. 14. P. 13–28.
12. Mansmann G., Lau J., Balk E. et al. The clinically inapparent adrenal mass: update in diagnosis and management // *Endocrine Reviews.* 2004. Vol. 25. P. 309–340.
13. Morimoto R., Satoh F., 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. P. 49–55.
14. Park B.K., Kim C.K., Kim B. et al. Comparison of delayed enhanced CT and chemical shift MR for evaluating hyperattenuating incidental adrenal masses // *Radiology.* 2007. Vol. 243. P. 760–765.
15. Samntra V., Vassilopoulou-Sellin R., Fojo A.T. A phase II trial of gefitinib monotherapy in patients with unresectable adrenocortical carcinoma (ACC) // *Proc. of the Ann. Meeting of the Am. Soc. of Clin. Oncology.* 2007.
16. Sasano H., Suzuki T., Moriya T. Recent advances in histopathology and immunohistochemistry of adrenocortical carcinoma // *Endocrine Pathology.* 2006. Vol. 17. P. 345–354.
17. Schlamp A., Hallfeldt K., Mueller-Lisse U. et al. Recurrent adrenocortical carcinoma after laparoscopic resection // *Nature Clin Pract Endocrin Metab.* 2007. Vol. 3. P. 191–195.
18. 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. P. 667–680.
19. Song J.H., Chaudhry F.S., Mayo-Smith W.W. The incidental adrenal mass on CT: prevalence of adrenal disease in 1,049 consecutive adrenal masses in patients with no known malignancy // *AJR.* 2008. Vol. 190. P. 1163–1168.
20. Terzolo M., Angeli A., Fassnacht M. et al. Adjuvant mitotane treatment in patients with adrenocortical carcinoma // *NEJM.* 2007. Vol. 356. P. 372–380.

New approaches to treatment of adrenocortical carcinoma

R.V. Tedoradze, A.V. Filimonyuk, M.B. Sharnov, A.K. Antonov
RAS Hospital (Troitsk)
Oktyabrsky ave. 3, Troitsk, Moscow region, 142190

Adrenocortical carcinoma (ACC) is one of the most oncological diseases with the poorest prognosis. The article discusses the problem of pathological process staging and modern approaches to its surgical treatment, chemotherapy and radiation therapy.

Keywords: adrenocortical carcinoma, diagnosis, treatment.