РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ОПУХОЛЯМИ НАДПОЧЕЧНИКОВ

А.А.Костин^{1,3}, Н.В.Воробьев², А.О.Толкачев², А.Г.Мурадян^{2,3}, С.В.Попов¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России, 249036, Россия, Калужская область, Обнинск, ул. Королёва, 4;

² Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России, 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, 3;

³ Медицинский институт ФГАОУВО «Российский университет дружбы народов», 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

РЕЗЮМЕ

Злокачественные опухоли надпочечников, такие как аденокортикальный рак (АКР) и злокачественная феохромоцитома (ЗФХЦ), имеют особо агрессивное течение, обуславливающее высокую летальность у данной категории пациентов, особенно на поздних стадиях заболевания. В связи с этим существует статистически значимая разница в выживаемости больных в зависимости от сроков выявления и начала лечения.

Цель исследования. Анализ результатов хирургического лечения больных опухолями надпочечников.

Пациенты и методы. 55 пациентам в возрасте от 17 до 75 лет (медиана – 50 ± 13 лет) с первичными опухолевыми образованиями надпочечников в период с 1999 по 2014 гг. в отделении онкоурологии МНИОИ им. П. А. Герцена проведено хирургическое лечение. 18 адреналэктомий (32,7%) выполнены лапароскопическим доступом, 36 (65,5%) – открытым, 1 (1,8%) – видеоассистированным. Среди них: забрюшинная лимфаденэктомия с ипсилатеральной стороны выполнена в 14 (25,5%), комбинированные операции с резекцией соседних органов – 7 (12,7%), тромбэктомия с резекцией нижней полой вены – в 3 (5,5%) случаях. Медиана времени операций составила 100 ± 73 минут, при открытых хирургических вмешательствах – 183 ± 55 минут, лапароскопических – 60 ± 30 минут. Объем кровопотери – 300 ± 1136 мл. По данным планового морфологического исследования, у 24 (43,6%) пациентов опухоли имели доброкачественный характер, у остальных 31 (56,4%) – злокачественный.

Результаты. Отдаленные результаты удалось проследить у 84% больных в группе АКР. Время наблюдения за больными варьирует от 2 до 167 месяцев, с медианой 64,5 (IQR 22–111) месяцев. Медиана выживаемости без прогрессирования и 5-летняя общая и опухолеспецифическая выживаемости составили: I ст. – 93 мес и 67 ± 13%, II ст. – 30 мес и 75 ± 21%, III ст. – 18 мес и 67 ± 27%, IV ст. – 10 мес и 25 ± 21%. Время наблюдения за больными с ЗФХЦ варьирует от 12 до 102 месяцев, с медианой 60 (IQR 18–102) месяцев. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 26 (IQR 15–38) месяцев, 5-летняя общая и опухолеспецифическая выживаемости составили 33 ± 27%.

Заключение. В настоящее время основной задачей является выявление и оперативное лечение злокачественных опухолей надпочечников на ранних стадиях заболевания, что позволяет улучшить результаты безрецидивной и общей выживаемости. По нашему мнению, целесообразно расширение показаний к объемам хирургического лечения при первично выявленных генерализованных формах с наличием солитарных метастазов, а также активная хирургическая тактика при прогрессировании опухолевого процесса.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:

опухоли надпочечников, хирургическое лечение, аденокортикальный рак, злокачественная феохромоцитома

Оформление ссылки для цитирования статьи: Костин А.А., Воробьев Н.В., Толкачев А.О., Мурадян А.Г., Попов С.В. Результаты хирургического лечения больных опухолями надпочечников. Исследования и практика в медицине. 2016; 3(4): 19-26 DOI: 10.17709/2409-2231-2016-3-4-2

Для корреспонденции

Попов Сергей Витальевич, к.м.н., врач-уролог, заведующий отделом анализа деятельности и перспективных программ развития ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
Адрес: 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, 3; E-mail: servit77@yandex.ru

Информация о финансировании

Финансирование исследования не проводилось.

Конфликт интересов

Все авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 05.09.2016 г., принята к печати 01.12.2016 г.

THE RESULTS OF SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH ADRENAL TUMORS

A.A.Kostin^{1,3}, N.V.Vorobyev², A.O.Tolkachev², A.G.Muradyan^{2,3}, S.V.Popov¹

¹ National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 4, ul. Koroleva, Obninsk, Kaluga region, 249036, Russia;

² P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 3, 2nd Botkinskiy proezd, Moscow, 125284, Russia;

³ Medical Institute Peoples Friendship University of Russia, 6, ul. Miklukho-Maklaya, Moscow, 117198, Russia

ABSTRACT

Malignant adrenal tumors such as adrenocortical cancer (ACC) and malignant pheochromocytoma (MPCC) have a particularly aggressive course, leading to higher mortality in these patients, especially in the later stages of the disease. In this regard, there is a statistically significant difference in survival of patients, depending on the time of detection and initiation of treatment.

Purpose. Analysis of the results of surgical treatment of patients with adrenal tumors.

Patients and methods. 55 patients aged from 17 to 75 years (median 50 ± 13 years) with primary tumor neoplasms of the adrenal gland underwent surgical treatment in the period from 1999 to 2014 in the Department of Onco-urology, P. Hertsen MORI. 18 adrenalectomy (32,7%) completed laparoscopy, 36 (65,5%) – open access, 1 (1,8%) – video-assistance. Among them, retroperitoneal lymph node dissection with ipsilateral hand made in 14 (25,5%), combined operations with resection of adjacent organs – 7 (12,7%), thrombectomy with resection of the inferior Vena cava – 3 (5,5%) cases. The median time was 100 ± 73 minutes in open surgical procedures – 183 ± 55 minutes, laparoscopic – 60 ± 30 minutes. The volume of blood loss – 300 ± 1136 ml. According to the routine morphological studies, 24 (43,6%) patients the tumor were benign, the remaining 31 (56,4%) – malignant.

Results. Long-term results have been traced in 84% of patients in group with ACC. The observation time for patients varied from 2 to 167 months, with a median of 64.5 (IQR 22–111) months. Median survival without progression and 5-year overall and tumor survival was: I stage – 93 months and $67 \pm 13\%$, II stage – 30 months and $75 \pm 21\%$, III stage – 18 months and $67 \pm 27\%$, IV stage – 10 months and $25 \pm 21\%$. The observation time for patients with MPCC varies from 12 to 102 months, with a median of 60 (IQR 18–102) months. Median survival without progression was 26 (IQR 15 to 38) months, 5-year overall and tumor survival was $33 \pm 27\%$.

Conclusion. Currently, the main objective is the identification and operative treatment of malignant tumors of the adrenal glands in the early stages of the disease, which allows to improve the results of relapse-free and overall survival. In our opinion, it is appropriate extension of the indications for volumes of surgical treatment for primary generalized forms identified with the presence of solitary metastases, and active surgical tactics in the progression of neoplastic process.

KEYWORDS:

adrenal tumors, surgical treatment of adrenocortical cancer and malignant pheochromocytoma

For citation: Kostin A.A., Vorobyev N.V., Tolkachev A.O., Muradyan A.G., Popov S.V. The results of surgical treatment of patients with adrenal tumors. Issled. prakt. med. (Research'n Practical Medicine Journal). 2016; 3(4): 19-26 (In Russian). DOI: 10.17709/2409-2231-2016-3-4-2

For correspondence:

Sergey V. Popov, PhD, urologist, head of Department of the analysis of activities and future development, FSBO «NMRR» of Ministry of Health
Address: 3, 2nd Botkinskiy proezd, Moscow, 125284, Russia; E-mail: servit77@yandex.ru

Information about funding

No funding of this work has been held.

Conflict of interest

All authors report no conflict of interest.

The article was received 05.09.2016, accepted for publication 01.12.2016

Внедрение современных визуализационных методов за последние несколько десятилетий привело к увеличению выявления инциденталом [1, 2]. По данным компьютерной томографии, их распространенность составляет от 0,3 до 4,4% (в среднем 0,6%), и этот показатель увеличивается с возрастом. В 85–90% случаев инциденталомы являются односторонними. При исследовании аутопсийного материала опухоли надпочечников выявляют в среднем у 2% больных (от 1,0 до 8,7%). Частота их обнаружения увеличивается с возрастом, а также при ожирении, сахарном диабете и артериальной гипертензии [3–5]. В ткани надпочечника первичные злокачественные опухоли могут быть представлены аденокортикальным раком (АКР), исходящим из коркового слоя, и злокачественной феохромоцитомой (ЗФХЦ), образующейся из мозгового слоя. Оба вида опухолей являются крайне редкими: заболеваемость АКР составляет $\approx 0,5$ –2 случая на 1 млн. населения в год, а феохромоцитомой (ФХЦ) ≈ 2 –8 на 1 млн., при этом только 10–17% из них являются злокачественными [6, 7].

В структуре онкологической заболеваемости Российской Федерации злокачественные новообразования надпочечников не выделены в отдельную группу в связи с тем, что относятся к орфанным заболеваниям [8].

АКР является редкой, очень агрессивной злокачественной опухолью коры надпочечника. Несмотря на то, что данные опухоли могут быть гормонально активными, более чем в половине случаев они протекают бессимптомно. Некоторые (около 30%) больные отмечают похудение, боли в соответствующей половине живота, повышение температуры тела [9].

ФХЦ являются катехоламинпродуцирующими нейроэндокринными опухолями, развивающимися из хромаффинных клеток мозгового слоя надпочечников или неадреналовых хромаффинных клеток (параганглиомы). Частота ФХЦ возрастает до 0,5% у пациентов с наличием артериальной гипертензии и встречается в 4% ИН. До 30% случаев ФХЦ связаны с наследственными заболеваниями: синдромом множественных эндокринных неоплазий (МЭН) II типа, болезнью Гиппеля–Линдау, синдромом параганглиомы-феохромоцитомы [10, 11].

Несмотря на бессимптомный характер течения опухолей надпочечника, в некоторых случаях клинические

проявления АКР могут быть обусловлены гиперсекрецией гормонов или прогрессирующим ростом опухоли и сдавлением соседних структур. Доля секретирующих опухолей составляет от 25 до 70% [2, 5]. Оценка гормональной активности опухоли может свидетельствовать о потенциальной злокачественности ввиду того, что доброкачественные опухоли, в отличие от злокачественных, секретируют чаще один тип гормонов [12].

В 2005 г. Европейская рабочая группа по изучению опухолей надпочечников (ENSAT) предложила алгоритм исследования гормональной активности опухолей при подозрении на наличие АКР, который описан в таблице 1 [13].

Повышение секреции кортизола, в сочетании с увеличенной секрецией андрогенов или без нее, является характерным признаком функционирующего АКР и встречается в 85% случаев [14]. При исследовании уровня метилированных производных катехоламинов (МПК) с целью диагностики ФХЦ чувствительность последней составляет 100%, специфичность – 95,5%, а нижняя граница достоверного диагностического интервала значений суточной экскреции составляет 714 мкг/сут для метанефрина и 1500 мкг/сут для норметанефрина [15, 16].

При размере надпочечниковых инциденталом менее 4 см и наличии доброкачественных опухолей, по данным лучевых методов диагностики, показано динамическое наблюдение с ежегодным исследованием гормонального статуса. В случае увеличения диаметра опухоли на 1 см в течение наблюдения и появления гормональной активности, необходимо рассмотреть вопрос о хирургическом лечении.

В 2005 г. Kimura и соавт. предложили морфологические критерии злокачественности ФХЦ, включающие в себя: гистологический тип, клеточную плотность, наличие коагуляционного некроза, сосудистой/капсулярной инвазии, уровень экспрессии Ki-67 и тип продуцируемого катехоламина. Также автор предлагал дифференцировать опухоли на высоко-, умеренно- и низкодифференцированные типы [17].

Для оценки злокачественного потенциала адренокортикальных опухолей в настоящее время используют две системы, предложенные Weiss и van Slooten. Согласно системе, предложенной Weiss, оцениваются 9 микроскопиче-

Таблица 1. Алгоритм исследования гормональной активности опухолей при подозрении на наличие АКР (ENSAT, 2005 г.)
Table 1. Algorithm of investigation of hormonal activity of tumors when AC is suspected (ENSAT, 2005)

Гормональная активность	
Повышение уровня глюкокортикоидов (как минимум в 3 из 4 исследований)	<ul style="list-style-type: none"> Тест на подавление дексаметазона (1 мг, 23:00) Определение уровня свободного кортизола в суточной моче Исследование базальной секреции кортизола в сыворотке Исследование базальной секреции АКТГ в плазме
Исследование половых гормонов и их прекурсоров	<ul style="list-style-type: none"> ДГЭА-С (сыворотка) 17-ОН-прогестерон (сыворотка) Андростендион (сыворотка) Тестостерон (сыворотка) 17-бета-эстрадиол (сыворотка, только у мужчин и женщин в постменопаузе)
Повышение уровня минералокортикоидов	<ul style="list-style-type: none"> Калий (сыворотка) Соотношение альдостерон/ренин (только у пациентов с артериальной гипертензией и/или наличием гипокалиемии)
Исключение феохромоцитомы	<ul style="list-style-type: none"> Исследование уровня экскреции катехоламинов или общего метанефрина в суточной моче Мета- и норметанефрин (плазма)

ских критериев, каждый из которых оценивается в 1 балл (табл. 2). При наборе 3 баллов и более по шкале Weiss выставляется диагноз АКР. Aubert предлагает статистически модифицированную шкалу Weiss, в которую включены только самые надежные, полученные путем анализа 49 адренокортикальных опухолей. По системе van Slooten оцениваются 7 микроскопических параметров, каждый из которых имеет свое дискриминационное значение (табл. 3). Гистологический индекс >8 констатирует высокий злокачественный потенциал опухоли [18–20]. Эти критерии доказали свою эффективность в оценке АКР и аденом, также они непосредственно связаны с выживаемостью при метастатическом АКР [21].

При некоторых морфологических формах невозможно однозначно судить о характере опухоли. В этом случае на помощь приходит альтернативная система, основанная на оценке основных (больших) и второстепенных (малых) критериев (табл. 4).

Единственным радикальным методом лечения злокачественных опухолей надпочечника является хирургический.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 55 больных с первичными опухолями надпочечников, которым в период с 1999 по 2014 гг. в отделении онкоурологии МНИОИ им. П.А. Герцена было проведено хирургическое лечение.

После опроса и физикального обследования больным проводили лабораторные и инструментальные методы исследования, включающие в себя компьютерную томографию (КТ) с внутривенным контрастным усилением (с обязательной оценкой процента вымывания контрастного вещества в отсроченную фазу), магнитно-резонансную томографию (МРТ), а в некоторых случаях, для оценки злокачественного потенциала опухоли, позитронно-эмиссионную томографию с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (^{18}F -ФДГ ПЭТ/КТ) с пограничным значением $\text{SUV}_{\text{max}} = 4$. Также в последнее время исследовали гормональный профиль (тест на подавление дексаметазона (1 мг, 23:00), определение уровня свободного кортизола и метилированных производных катехоламинов

Таблица 2. Оценка опухолей надпочечника по системе Weiss и модифицированной шкале
Table 2. Evaluation of adrenal tumors according to the system of Weiss and modified scale

	Система Weiss	Модифицированная система Weiss
Степень ядерной атипии (III и IV)	✓	–
Митотический индекс больше 5/50 при большом увеличении	✓	✓ ×2
Атипичные митозы	✓	✓
25% или более светлых клеток	✓	✓ ×2
Диффузная архитектура более 1/3 опухоли	✓	–
Наличие некрозов	✓	✓
Венозная инвазия	✓	–
Синуоидальная инвазия	✓	–
Инвазия капсулы	✓	✓

Таблица 3. Оценка опухолей надпочечника по системе van Slooten
Table 3. Evaluation of adrenal tumors according to the system of van Slooten

Гистологический критерий	Дискриминационное значение
Регрессивные изменения (некроз, кровоизлияние, фиброз, кальцификация)	5,7
Потеря нормальной структуры	1,6
Ядерная атипия	2,1
Гиперхромия ядер	2,6
Нарушение структуры ядрышек	4,1
Митотическая активность (≥ 2 в 10 полях зрения при большом увеличении)	9,0
Капсульная и/или сосудистая инвазия	3,3

Таблица 4. Критерии дифференциальной диагностики опухолей надпочечника
Table 4. Criteria for differential diagnosis of adrenal tumors

Большие критерии	Малые критерии
<ul style="list-style-type: none"> • Больше 5 митозов в 50 полях зрения при большом увеличении ($\times 400$) • Атипичные митозы • Венозная инвазия 	<ul style="list-style-type: none"> • Большой размер опухоли (>100 мм или >200 г) • Сливающиеся некрозы • Капсульная инвазия • Синуоидальная инвазия
Наличие одного из больших критериев	Злокачественный характер
Наличие одного из малых критериев	Пограничный характер
Отсутствие больших и малых критериев	Доброкачественный характер
	АКР
	Опухоли надпочечников с неопределенным злокачественным потенциалом
	Онкоцитомы

в суточной моче). После исключения ФХЦ, по данным гормонального исследования, при технической возможности, пациентам выполняли тонкоигольную аспирационную биопсию (ТИАБ) или биопсию под контролем ультразвукового исследования (УЗИ) с последующими цитологическим или морфологическим исследованиями соответственно.

Лапароскопическую адреналэктомию выполняли при отсутствии распространения опухолевого процесса за пределы надпочечника. В остальных случаях проводили открытую адреналэктомию, в том числе с забрюшинной лимфаденэктомией, тромбэктомией из нижней полой вены (НПВ) – при наличии опухолевого тромба и резекцией соседних органов – при наличии инвазии в них опухоли. В послеоперационном периоде, в случае появления симптомов надпочечниковой недостаточности, больные получали заместительную гормональную терапию.

Опухоли, представленные АКР, оценивали по шкале Weiss, заключение о злокачественности ФХЦ осуществляли в случае появления отдаленных метастазов при динамическом наблюдении.

Рис. 1. Компьютерная томография органов брюшной полости у пациентки с АКР правого надпочечника, фронтальная плоскость.

Fig. 1. Computer tomography (CT) of the abdomen in the patient with an ACC of the right adrenal gland, the frontal plane.

Статистические данные оценивали при помощи программного пакета STATISTICA 12 (Dell Statistica, штат Оклахома, США). Для расчета общей выживаемости (ОВ) был использован метод Каплана–Майера. Регрессионный анализ многомерных конкурентных рисков использовался для выявления факторов, связанных с безрецидивной выживаемостью.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Мы наблюдали 12 (21,8%) мужчин и 43 (78,2%) женщины в возрасте от 17 до 75 лет (медиана – 50 ± 13 лет). Поражение левого надпочечника отмечено у 35 (63,6%) больных, правого – у 20 (36,4%). Левый надпочечник был поражен АКР у 15, а правый – у 10 больных, ФХЦ – в 3 и 1 случаях соответственно. Солитарные опухолевые узлы были выявлены у 54 пациентов, у одной из пациенток с АКР наблюдали сразу 3 опухолевых узла (рис. 1, 2).

Только у 10 больных оценивали гормональную активность опухоли надпочечника (АКР – 6, ФХЦ – 3, аденома

Рис. 2. Компьютерная томография органов брюшной полости у пациентки с аденомой левого надпочечника, аксиальная плоскость.

Fig. 2. Computer tomography of the abdomen in a patient with adenoma of the left adrenal gland, axial plane.

Таблица 5. Распределение больных в зависимости от морфологической структуры опухоли
Таблица 5. The distribution of the patients depending on the morphological structure of the tumor

Этиология опухоли	Вид опухоли и количество больных		
	Вид опухоли	n	%
Опухоли коркового слоя (коры)	Аденома	9	16,4
	Кортикостерома	2	3,7
	АКР	25	45,4
Опухоли мозгового слоя	ФХЦ	9	16,4
	ЗФХЦ	4	7,3
	Миелолипома	3	5,4
Другие опухоли	Лимфангиома	1	1,8
	Гемангиоэндотелиома	1	1,8
	Гематома	1	1,8

коры – 1). Уровень кортизола среди больных АКР составил $662,8 \pm 342,2$ (260–1117) нмоль/л, уровни МПК у больных ФХЦ: метанефрин – 346 ± 1217 (150–2704) мкг/сутки, норметанефрин – 879 ± 242 (708–1050) мкг/сутки. Среди 6 пациентов в группе АКР повышение уровня кортизола выше референсных значений выявлено у 3 пациентов, в группе больных ФХЦ повышение уровня МПК определялось у 4 больных. У 4 (16,7%) пациентов с АКР наблюдались проявления повышенной продукции гормонов коры надпочечников в виде синдрома Иценко–Кушинга и гирсутизма.

Предоперационная ТИАБ под контролем УЗИ была выполнена в 6 (11%), толстоигольная – в 4 (7,4%) случаях. При цитологическом исследовании диагноз был подтвержден в 5 (83%) случаях из 6. Впоследствии, при морфологическом исследовании, ни в одном случае не удалось подтвердить диагноз.

Средний диаметр опухолевых образований по данным планового морфологического исследования, составил 85 ± 54 (11–200) мм, при АКР – 98 ± 59 (11–200) мм, ЗФХЦ – 85 ± 7 (80–90) мм.

Среди 55 адреналэктомий 18 (32,7%) выполнены лапароскопическим доступом, 36 (65,5%) – открытым, 1 (1,8%) – видеоассистированным. Среди них – забрюшинная лимфаденэктомия с ипсилатеральной стороны выполнена в 14 (25,5%), комбинированные операции с резекцией соседних органов – 7 (12,7%), тромбэктомия с резекцией НПВ – в 3 (5,5%) случаях.

Медиана времени операций составила 100 ± 73 минут, при открытых хирургических вмешательствах – 183 ± 55 минут, лапароскопических – 60 ± 30 минут. Объем кровопотери – 300 ± 1136 мл.

По данным планового морфологического исследования, у 24 (43,6%) пациентов опухоли имели доброкачественный характер, у остальных 31 (56,4%) – злокачественный. Распределение больных в зависимости от морфологической структуры опухоли представлено в таблице 5.

Распределение больных АКР по стадии заболевания: I

ст. – 2 (8%), II ст. – 11 (44%), III ст. – 8 (32%), IV ст. – 4 (16%). Медиана баллов при микроскопической оценке по шкале Weiss составила $8 \pm 1,7$ (4–9) баллов: при I ст. – $6 \pm 1,4$ (5–7), II ст. – $6 \pm 1,8$ (4–8), III ст. – 8 ± 1 (6–8), IV ст. – $9 \pm 0,6$ (8–9).

Забрюшинная лимфаденэктомия выполнена 14 (25,5%) пациентам. При этом количество удаленных лимфатических узлов, по данным планового морфологического исследования, составило $3,5 \pm 6,7$ (3–20), а в 2 (14,3%) случаях выявлено вторичное поражение лимфатических узлов.

В послеоперационном периоде у 10 больных наблюдались послеоперационные осложнения II (нижнедолевая пневмония, надпочечниковая недостаточность) и IIIa (тромбоз вен нижних конечностей с развитием ТЭЛА, гидроторакс) степеней согласно классификации Clavien-Dindo, которые были успешно излечены. Заместительную терапию глюкокортикостероидами (ГКС) проводили у 6 (86%) и гормонами коры надпочечников – у 1 (14%) пациента.

Прогрессирование опухолевого процесса после проведенных хирургических вмешательств отмечено у 14 (56%) больных АКР в сроки от 1 до 143 месяцев и у 4 (100%) пациентов из группы ЗФХЦ (что и позволило диагностировать их злокачественный потенциал), в виде местного рецидива и/или метастазирования (регионарного и отдаленного). При комплексном обследовании у 5 выявлен рецидив в ложе удаленного надпочечника, у 7 – отдаленные метастазы (в контралатеральный надпочечник – 3, легкое – 1, лимфатические узлы средостения – 1, лимфатические узлы шеи – 1, большой сальник – 1). У одной пациентки после 30 месяцев наблюдения выявлен АКР контралатерального надпочечника.

Отдаленные результаты удалось проследить у 84% больных в группе АКР. Время наблюдения за больными варьирует от 2 до 167 месяцев, с медианой 64,5 (IQR 22–111) месяцев. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) и 5-летняя общая и опухолеспецифическая выживаемости (ОСВ и ОВ) составили: I ст. – 93 мес и $67 \pm 13\%$, II ст. – 30 мес и $75 \pm 21\%$, III ст. – 18 мес и $67 \pm 27\%$, IV ст. – 10 мес и $25 \pm 21\%$.

Время наблюдения за больными со ЗФХЦ варьирует от 12 до 102 месяцев, с медианой 60 (IQR 18–102) месяцев. Медиана ВБП составила 26 (IQR 15–38) месяцев, 5-летняя ОСВ и ОВ составили $33 \pm 27\%$.

При проведении многофакторного регрессионного анализа по Коксу не выявлено достоверных прогностических факторов, влияющих на ВБП и ОВ, что, вероятнее всего, связано с малой выборкой пациентов.

Умерли 8 (32%) пациентов с АКР в период наблюдения, после окончания лечения по причине прогрессирования основного заболевания, в группе ЗФХЦ – 1 (25%) пациент.

ОБСУЖДЕНИЕ

На сегодняшний день остается дискуссионным вопрос о лапароскопической адреналэктомии, так как отсутствуют какие-либо предоперационные тесты, позволяющие однозначно судить о злокачественной или доброкачественной природе опухоли или о распространенности процесса. С целью онкологического радикализма, необходимо удаление опухоли без повреждения капсулы вместе с около-

Рис. 3. Кривая общей выживаемости больных аденокортикальным раком по методике Каплана-Мейера.

Fig. 3. Curve of overall survival of patients with adrenocortical cancer by the method of Kaplan-Meier.

надпочечниковой клетчаткой. Размеры опухолевых образований от 12 до 14 см, в большинстве случаев, являются максимальными для выполнения лапароскопических операций. При наличии местно-распространенного процесса или инвазии в НПВ с образованием в ней опухолевого тромба рекомендовано открытое хирургическое вмешательство. При хирургическом лечении АКР в ряде исследований предпочтение отдается открытой хирургии, так как она увеличивает безрецидивную выживаемость по сравнению с лапароскопическими операциями.

При наличии данных за поражение забрюшинных лимфатических узлов, традиционно выполняют лимфаденэктомию. При ретроспективном анализе историй 1525 больных, среди которых 8% пациентов выполняли лимфаденэктомию, последняя не продемонстрировала достоверного увеличения ОСВ, при этом не оценивали безрецидивную (БРВ) и ОВ.

В случае выполнения операции в объеме R0 (*in sano*) при АКР и индекса пролиферативной активности Ki67 > 10% возможно проведение адъювантной лекарственной терапии препаратом Митотан. Также, в случае метастатиче-

ского АКР, пациенты с быстро прогрессирующим течением заболевания должны получить лекарственную терапию по схеме EPD-M (этопозид, цисплатин, доксорубин и митотан), при медленном течении заболевания – возможна монотерапия митотаном или ее комбинирование с местными циторедуктивными или радиологическими методами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение АКР и ЗФХЦ на сегодняшний день является одной из трудных и спорных проблем современной онкологии. Учитывая, что в настоящее время наиболее эффективным методом их лечения является хирургический, основной задачей является выявление и оперативное лечение данных опухолей на ранних стадиях заболевания, что позволяет улучшить результаты БРВ и ОВ. По нашему мнению, целесообразно расширение показаний к объемам хирургического лечения при первично выявленных генерализованных формах с наличием одиночных метастазов, а также активная тактика при прогрессировании опухолевого процесса.

Список литературы

1. Young WF Jr. Clinical practice. The incidentally discovered adrenal mass. *New Engl J Med*. 2007; 356 (6): 601–610. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/nejmcp065470>
2. Kassi E., Kallias G., Zografos G.N., Chrousos G. Current issues in the diagnosis and management of adrenocortical carcinomas. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2010; 5: 451–466. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279009/>
3. Barzon L., Sonino N., Fallo F., Palu G., Boscaro M. Prevalence and natural history of adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol*. 2003; 149 (4): 273–285. DOI: <http://www.eje-online.org/content/149/4/273.long>
4. Kloos R.T., Gross M.D., Francis I.R., Korobkin M., Shapiro B. Incidentally discovered adrenal masses. *Endocr Rev*. 1995; 16 (4): 460–484. DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/edrv-16-4-460>
5. Mansmann G., Lau J., Balk E., Rothberg M., Miyachi Y., Bornstein S.R. The clinically inapparent adrenal mass: update in diagnosis and management. *Endocr Rev*. 2004; 25 (2): 309–340. DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/er.2002-0031>
6. Fassnacht M., Libé R., Kroiss M., Allolio B. Adrenocortical carcinoma: a clinician's update. *Nat Rev Endocrinol*. 2011; 7 (6): 323–335. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2010.235>
7. Pacak K., Eisenhofer G., Ahlman H., Bornstein S.R., Gimenez-Roqueplo A.P., Grossman A.B., et al. International symposium on pheochromocytoma. Pheochromocytoma: recommendations for clinical practice from the first international symposium. October 2005. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2007; 3 (2): 92–102. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ncpendmet0396>
8. Злокачественные новообразования в России в 2014 г. (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2016. Доступно по: http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2014.pdf. Дата обращения 17.08.2016 г.
9. Icard P., Chapuis Y., Andreassian B., Bernard A., Proye C. Adrenocortical carcinoma in surgically treated patients: a retrospective study on 156 cases by the French Association of Endocrine Surgeons. *Surgery*. 1992; 112 (6): 972–979.
10. Berruti A., Baudin E., Gelderblom H., Haak H.R., Porpiglia F., Fassnacht M., Pentheroudakis G.; ESMO Guidelines Working Group. Adrenal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2012 Oct; 23 Suppl 7: vii131–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mds231>
11. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. М.: Литтерра, 2015, 412 с.
12. Markou A., Tsigou K., Papadogias D., Kossyvakis K., Vamvakidis K., Kounadi T., et al. A unique case of a benign adrenocortical tumor with triple secretion of cortisol, androgens, and aldosterone: development of multiple sclerosis after surgical removal of the tumor. *Hormones (Athens)*. 2005; 4 (4): 226–230. <http://www.hormones.gr/99/article/article.html>
13. Lughezzani G., Sun M., Perrotte P., Jeldres C., Alasker A., Isbarn H., et al. The European Network for the Study of Adrenal Tumors staging system is prognostically superior to the international union against cancer-staging system: a North American validation. *Eur J Cancer*. 2010 Mar; 46 (4): 713–719. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2009.12.007>
14. Allolio B., Fassnacht M. Clinical review: Adrenocortical carcinoma: clinical update. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91 (6): 2027–2037. DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2005-2639>
15. Кузнецов Н.С., Гончаров Н.П., Каця Г.В., Колесникова Г.С., Мельниченко Г.А., Бельцевич Д.Г., и др. Повышение уровня метилированных производных катехоламинов – патогномичный лабораторный признак феохромоцитомы. *Проблемы эндокринологии*. 2007; 53 (1): 33–36.
16. Мельниченко Г.А., Стилиди И.С., Алексеев Б.Я., Горбунова В.А., Бельцевич Д.Г., Райхман А.О., и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению аденокортикального рака. *Проблемы эндокринологии*. 2014; 60 (2): 51–67. DOI: <http://dx.doi.org/10.14341/probl201460251-67>
17. Kimura N., Watanabe T., Noshiro T., Shizawa S., Miura Y. Histological grading of adrenal and extra-adrenal pheochromocytomas and relationship to prognosis: a clinicopathological analysis of 116 adrenal pheochromocytomas and 30 extra-adrenal sympathetic paragangliomas including 38 malignant tumors. *Endocr Pathol*. 2005; 16 (1): 23–32.
18. Weiss L.M. Comparative histologic study of 43 metastasizing and nonmetastasizing adrenocortical tumors. *Am J Surg Pathol*. 1984; 8 (3): 163–169.
19. van Slooten H., Schaberg A., Smeenk D., Moolenaar A.J. Morphologic characteristics of benign and malignant adrenocortical tumors. *Cancer*. 1985; 55 (4): 766–773. DOI: [http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142\(19850215\)55:4<766::aid-cn-cr2820550414>3.0.co;2-7](http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142(19850215)55:4<766::aid-cn-cr2820550414>3.0.co;2-7)
20. Aubert S., Wacrenier A., Leroy X., Devos P., Carnaille B., Proye C., et al. Weiss system revisited: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 49 adrenocortical tumors. *Am J Surg Pathol*. 2002; 26 (12): 1612–1619.
21. van't Sant H.P., Bouvy N.D., Kazemier G., Bonjer H.J., Hop W.C., Feelders R.A., et al. The prognostic value of two different histopathological scoring systems for adrenocortical carcinomas. *Histopathology*. 2007; 51 (2): 239–245. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2559.2007.02747.x>

References

1. Young WF Jr. Clinical practice. The incidentally discovered adrenal mass. *New Engl J Med*. 2007; 356 (6): 601–610. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/nejmcp065470>
2. Kassi E., Katsas G., Zografos G. N., Chrousos G. Current issues in the diagnosis and management of adrenocortical carcinomas. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2010; 5: 451–466. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279009/>
3. Barzon L., Sonino N., Fallo F., Palu G., Boscaro M. Prevalence and natural history of adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol*. 2003; 149 (4): 273–285. DOI: <http://www.eje-online.org/content/149/4/273.long>
4. Kloos R. T., Gross M. D., Francis I. R., Korobkin M., Shapiro B. Incidentally discovered adrenal masses. *Endocr Rev*. 1995; 16 (4): 460–484. DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/edrv-16-4-460>
5. Mansmann G., Lau J., Balk E., Rothberg M., Miyachi Y., Bornstein S. R. The clinically inapparent adrenal mass: update in diagnosis and management. *Endocr Rev*. 2004; 25 (2): 309–340. DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/er.2002-0031>
6. Fassnacht M., Libé R., Kroiss M., Allolio B. Adrenocortical carcinoma: a clinician's update. *Nat Rev Endocrinol*. 2011; 7 (6): 323–335. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2010.235>
7. Pacak K., Eisenhofer G., Ahlman H., Bornstein S. R., Gimenez-Roqueplo A. P., Grossman A. B., et al. International symposium on pheochromocytoma. Pheochromocytoma: recommendations for clinical practice from the first international symposium. October 2005. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2007; 3 (2): 92–102. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ncpendmet0396>
8. Zlokachestvennye novooobrazovaniya v Rossii v 2014 g [Malignant neoplasms in Russia in 2014]. Ed by Kaprin A. D., Starinskii V. V., Petrova G. V. Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2016. Available at: http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2014.pdf. Accessed 17.08.2016. (In Russian).
9. Icard P., Chapuis Y., Andreassian B., Bernard A., Proye C. Adrenocortical carcinoma in surgically treated patients: a retrospective study on 156 cases by the French Association of Endocrine Surgeons. *Surgery*. 1992; 112 (6): 972–979.
10. Berruti A., Baudin E., Gelderblom H., Haak H. R., Porpiglia F., Fassnacht M., Pentheroudakis G; ESMO Guidelines Working Group. Adrenal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2012 Oct; 23 Suppl 7: vii131–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mds231>
11. Dedov I. I., Mel'nichenko G. A., Fadeev V. V. *Endokrinologiya* [Endocrinology]. Moscow: "Litterra" Publ., 2015, 412 p. (In Russian).
12. Markou A., Tsigou K., Papadogias D., Kossyvakis K., Vamvakidis K., Kounadi T., et al. A unique case of a benign adrenocortical tumor with triple secretion of cortisol, androgens, and aldosterone: development of multiple sclerosis after surgical removal of the tumor. *Hormones (Athens)*. 2005; 4 (4): 226–230. <http://www.hormones.gr/99/article/article.html>
13. Lughezzani G., Sun M., Perrotte P., Jeldres C., Alasker A., Isbarn H., et al. The European Network for the Study of Adrenal Tumors staging system is prognostically superior to the international union against cancer-staging system: a North American validation. *Eur J Cancer*. 2010 Mar; 46 (4): 713–719. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2009.12.007>
14. Allolio B., Fassnacht M. Clinical review: Adrenocortical carcinoma: clinical update. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91 (6): 2027–2037. DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2005-2639>
15. Kuznetsov N. S., Beltsevich D. G., Goncharov N. P., Kats L. Ye., Katsla G. V., Kolesnikova G. S. et al. Elevated level of methylated catecholamine derivatives is a pathognomic laboratory sign of pheochromocytoma. *Problemi Endocrinologii (Problems of Endocrinology)*. 2007; 53 (1): 33–36. (In Russian).
16. Melnichenko G. A., Stilidi I. S., Alekseev B. Ya., Gorbunova V. A., Beltsevich D. G., Raikhman A. O., et al. Federal clinical practice guidelines on the diagnostics and treatment of adrenocortical cancer. *Problemi Endocrinologii (Problems of Endocrinology)*. 2014; 60 (2): 51–67. (In Russian).
17. Kimura N., Watanabe T., Noshiro T., Shizawa S., Miura Y. Histological grading of adrenal and extra-adrenal pheochromocytomas and relationship to prognosis: a clinicopathological analysis of 116 adrenal pheochromocytomas and 30 extra-adrenal sympathetic paragangliomas including 38 malignant tumors. *Endocr Pathol*. 2005; 16 (1): 23–32.
18. Weiss L. M. Comparative histologic study of 43 metastasizing and nonmetastasizing adrenocortical tumors. *Am J Surg Pathol*. 1984; 8 (3): 163–169.
19. van Slooten H., Schaberg A., Smeenk D., Moolenaar A. J. Morphologic characteristics of benign and malignant adrenocortical tumors. *Cancer*. 1985; 55 (4): 766–773. DOI: [http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142\(19850215\)55:4<766::aid-cn-cr2820550414>3.0.co;2-7](http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142(19850215)55:4<766::aid-cn-cr2820550414>3.0.co;2-7)
20. Aubert S., Wacrenier A., Leroy X., Devos P., Carnaille B., Proye C., et al. Weiss system revisited: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 49 adrenocortical tumors. *Am J Surg Pathol*. 2002; 26 (12): 1612–1619.
21. van't Sant H. P., Bouvy N. D., Kazemier G., Bonjer H. J., Hop W. C., Feelders R. A., et al. The prognostic value of two different histopathological scoring systems for adrenocortical carcinomas. *Histopathology*. 2007; 51 (2): 239–245. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2559.2007.02747.x>

Информация об авторах:

Костин Андрей Александрович, д. м. н., профессор, первый заместитель генерального директора ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0792-6012>
Воробьев Николай Владимирович, к. м. н., руководитель отделения онкоурологии МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
Толкачев Александр Олегович, младший научный сотрудник отделения онкоурологии МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России. E-mail: alex06@mail.ru
Мурадян Аветик Гагикович, клинический аспирант кафедры урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии Медицинского института ФGAOYBO «Российский университет дружбы народов», врач-онколог поликлиники МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России. E-mail: mdmuradyan@gmail.com

Information about authors:

Andrey A. Kostin – MD, professor, first Deputy General Director, FSBO «NMIRC» of Ministry of Health. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0792-6012>
Nikolay V. Vorobyev, PhD, head of department of oncurology, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation
Aleksandr O. Tolkachev, junior researcher, department of oncurology, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: alex06@mail.ru
Avetik G. Muradyan, clinical graduate student of the Department of urology and operative Nephrology with oncurology course of Medical Institute «Russian University of People's Friendship», oncologist, polyclinics, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: mdmuradyan@gmail.com