

Результаты хирургического лечения локализованного и местно-распространенного адренокортикального рака у детей

А.С. Тёмный¹, А.П. Казанцев¹, П.А. Керимов¹, Н.Ю. Калинченко²,
М.В. Рубанская¹, С.А. Сардалова¹, С.Р. Варфоломеева¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23; ²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России; Россия, 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11

Контактные данные: Александр Сергеевич Тёмный krooyk93@gmail.com

Введение. Аденокортикальный рак (АКР) — редкая высокозлокачественная опухоль, исходящая из коркового слоя надпочечника. Несмотря на низкую распространенность АКР, его доля в общей структуре онкологической смертности колеблется от 0,04 до 0,2 %. До настоящего времени основным и единственным действенным методом лечения остается хирургическое вмешательство, от радикальности которого зависит выживаемость пациентов.

Цель исследования — представить анализ результатов хирургического лечения локализованного и местно-распространенного АКР у детей и определить факторы развития рецидива.

Материалы и методы. Ретроспективному анализу подвергнуты данные 28 больных (средний возраст — 47,8 (06–216) месяца) с локализованным и местно-распространенным АКР. Включены в исследование 12 (45 %) пациентов с I стадией, 7 (25 %) со II стадией и 9 (30 %) с III стадией. В 19 (68 %) случаях опухоль была гормоносекретирующей. Макроскопически и микроскопически полные резекции проведены у 26 (93 %) и 23 (82 %) пациентов соответственно. Средний объем удаленной опухоли составил 183 (3,6–1608) см³, средний вес опухоли — 207,9 (48–710) г.

Результаты. Пятилетняя общая (ОВ) и безрецидивная (БРВ) выживаемость в общей группе составили 71 % и 69 % соответственно. В зависимости от клинической стадии ОВ и БРВ — 100 % vs. 71 % vs. 17 % и 100 % vs. 71 % vs. 14 % при I, II и III стадиях заболевания соответственно. На показатели ОВ и БРВ достоверно влияли радикальность операции и уровень экспрессии Ki-67 ($p < 0,001$).

Заключение. Радикальность хирургического вмешательства — основной фактор, влияющий на выживаемость при АКР у детей с I–III стадиями, что следует учитывать при планировании послеоперационной терапии наряду с рядом биологических характеристик опухоли.

Ключевые слова: аденокортикальный рак, резидуальная опухоль, дети, Ki-67, факторы риска

Для цитирования: Тёмный А.С., Казанцев А.П., Керимов П.А., Калинченко Н.Ю., Рубанская М.В., Сардалова С.А., Варфоломеева С.Р. Результаты хирургического лечения локализованного и местно-распространенного аденокортикального рака у детей. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2021;8(2):42–9.

Results of surgical treatment of localized and locally advanced adrenocortical cancer in children

A.S. Temniy¹, A.P. Kazantsev¹, P.A. Kerimov¹, N.Yu. Kalinchenko²,
M.V. Rubanskaya¹, S.A. Sardalova¹, S.R. Varfolomeeva¹

¹N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia;

²National Medical Research Centre of Endocrinology, Ministry of Health of Russia; 11 Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia

Introduction. Adrenal cortical carcinoma (ACC) is a rare cancer but is the most common primary cancer in the adrenal gland. Despite the low incidence of ACC the mortality rate ranges from 0.04 to 0.2 %, in the overall structure of cancer mortality. Treatment of ACC is mainly surgical and radical surgical excision is the treatment of choice for local disease stages.

Aim of the study — to present our results of surgical treatment of localized and locally advanced ACC in children and to determine the risk factors of relapse.

Materials and methods. Twenty-eight patients (median age of 47.8 (06–216) mo.) with localized and locally advanced ACC underwent a retrospectively analysis. Stage I, II, and III revealed in 12 (45 %), 7 (25 %), and 9 (30 %), respectively. In 19 (68 %) cases the secretion of one or more hormone observed. Macroscopically and microscopically complete resection were performed in 26 (93 %) and 23 (82 %) patients, respectively. The median tumor volume was 183 (3.6–1608) cm³ and the median tumor weight was 207.9 (48–710) g.

Results. Five-year overall (OS) and relapse-free (RFS) survival were 71 % and 69 %, respectively. OS and RFS according to stage I, II, and III were 100 % vs. 71 % vs. 17 % and 100 % vs. 71 % vs. 14 % respectively. The radical surgical resection and the level of Ki-67 expression influenced significantly the rates of OS and RFS ($p < 0.001$).

Conclusion. The main factor affecting the survival rate of ACC in children with stages I–III is the radical surgical resection. It should be taken into account when planning postoperative therapy. Some of biological characteristics of the tumor could also significantly affect the results of treatment.

Key words: adrenal cortical carcinoma, residual tumor, children, Ki-67, risk factors

For citation: Temniy A.S., Kazantsev A.P., Kerimov P.A., Kalinchenko N.Yu., Rubanskaya M.V., Sardalova S.A., Varfolomeeva S.R. Results of surgical treatment of localized and locally advanced adrenocortical cancer in children. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology* 2021;8(2):42–9.

Информация об авторах

А.С. Тёмный: врач-детский онколог хирургического отделения № 2 (опухолей торакоабдоминальной локализации) НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: krooyk93@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9774-8039>
А.П. Казанцев: д.м.н., заведующий хирургическим отделением № 2 (опухолей торакоабдоминальной локализации) НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: oncoanat@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7309-1650>
П.А. Керимов: д.м.н., ведущий научный сотрудник хирургического отделения № 2 (опухолей торакоабдоминальной локализации) НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: polad73@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3225-1109>
Н.Ю. Калинин: к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения тиреологии, репродуктивного и соматического развития НМИЦ эндокринологии, e-mail: kalinnat@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2000-7694>
М.В. Рубанская: к.м.н., старший научный сотрудник хирургического отделения № 2 (опухолей торакоабдоминальной локализации) НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: marishvecova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1016-539X>
С.А. Сардалова: клинический ординатор хирургического отделения № 2 (опухолей торакоабдоминальной локализации) НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: selimasard@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3328-0988>
С.Р. Варфоломеева: д.м.н., профессор, директор НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: s.varfolomeeva@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>

Information about the authors

A.S. Temniy: Pediatric Oncologist Surgical Department No. 2 (Tumors of Thoracoabdominal Localization) of Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: krooyk93@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9774-8039>
A.P. Kazantsev: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Surgery No. 2 (Tumors of Thoracoabdominal Localization) of Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: oncoanat@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7309-1650>
P.A. Kerimov: Dr. of Sci. (Med.), Leading Researcher Department of Surgery No. 2 (Tumors of Thoracoabdominal Localization) of Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: polad73@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3225-1109>
N.Yu. Kalinchenko: Cand. of Sci. (Med.), Leading Researcher Department of Thyroidology, Reproductive and Somatic Development at National Medical Research Center of Endocrinology, Ministry of Health of Russia, e-mail: kalinnat@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2000-7694>
M.V. Rubanskaya: Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher Department of Surgery No. 2 (Tumors of Thoracoabdominal Localization) of Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: marishvecova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1016-539X>
S.A. Sardalova: Resident Department of Surgery No. 2 (Tumors of Thoracoabdominal Localization) of Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: selimasard@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3328-0988>
S.R. Varfolomeeva: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Director of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: s.varfolomeeva@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>

Вклад авторов

А.С. Тёмный: разработка дизайна статьи, обзор публикаций по теме статьи, сбор данных, анализ научного материала, анализ полученных данных, написание текста рукописи
А.П. Казанцев, П.А. Керимов: обзор публикаций по теме статьи, составление резюме
Н.Ю. Калинин, М.В. Рубанская, С.Р. Варфоломеева: разработка дизайна статьи, научное редактирование статьи
С.А. Сардалова: разработка дизайна статьи, подготовка списка литературы

Authors' contributions

A.S. Temniy: article design development, review of publications on the topic of the article, data collection, analysis of scientific material, analysis of the data obtained, writing the text of the article
A.P. Kazantsev, P.A. Kerimov: review of publications on the topic of the article, composing a resume
N.Yu. Kalinchenko, M.V. Rubanskaya, S.R. Varfolomeeva: article design development, scientific edition of the article
S.A. Sardalova: article design development, preparation of a list of references

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was performed without external funding.

Введение

Адренокортикальный рак (АКР) — редкая высококачественная опухоль, исходящая из коркового слоя надпочечника. Согласно базе данных Службы наблюдения, эпидемиологии и конечных результатов США (Surveillance, Epidemiology, and End Results, SEER), за период с 1973 по 2012 г. (на основе примерно 2000 случаев) ежегодная заболеваемость АКР составляла 1,02 случая на 1 млн населения [1]. В педиа-

трической практике АКР встречается еще реже, чем в общей популяции. Частота случаев АКР составляет 0,2 случая на 1 млн детей в год, а его доля от всех злокачественных новообразований у детей и подростков составляет около 0,2 % [2–4]. Несмотря на невысокую частоту АКР среди всех опухолей надпочечников, его вклад в общую структуру онкологической смертности колеблется от 0,04 до 0,2 %, что делает актуальным поиск совершенствования подходов к его лечению [5, 6].

При локализованном АКР правильно проведенное хирургическое вмешательство является решающим, и полная резекция (R0) коррелирует с лучшим прогнозом. Неполная микроскопическая резекция (R1), неполная макроскопическая резекция (R2) или неизвестная резекция (Rx) связаны с худшей общей выживаемостью (ОВ), которая составляет 20 % и 15 % соответственно [7]. В связи с чем планирование хирургического вмешательства следует осуществлять только после полноценного предоперационного обследования, включающего визуализацию, биохимический и гормональный профили. Во время операции необходимо стремиться полностью удалить всю видимую невооруженным глазом опухоль и включать в удаляемый объем тканей окружающую жировую клетчатку и все участки, подозрительные на опухолевую инвазию, в том числе регионарные лимфатические узлы (ЛУ). Медикаментозная терапия рекомендуется пациентам с неоперабельной опухолью, факторами высокого риска или положительными хирургическими границами резекции.

В определении послеоперационной тактики лечения и прогноза решающее значение имеет патоморфологическое заключение, в котором обязательно должна быть проведена оценка краев резекции, наличие венозной инвазии, состояние псевдокапсулы опухоли и удаленных вместе с ней ЛУ, а также целый ряд биологических факторов, включая индекс Ki-67.

Мы представляем данные выживаемости детей с локализованными формами АКР, которые получали лечение с 2003 по 2021 г., а также анализируем и обобщаем клинические характеристики, результаты резекции первичной опухоли и оцениваем факторы риска рецидива.

Цель исследования — анализ результатов хирургического лечения локализованного и местно-распространенного АКР у детей и определение факторов развития рецидива.

Материалы и методы

В ретроспективный анализ включены 28 пациентов (15 девочек и 13 мальчиков) с гистологически доказанными локализованными и местно-распространенными формами АКР, получавших лечение или находящихся под наблюдением в НИИ ДОиГ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России и ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России в период с 2003 по 2020 г. Средний возраст пациентов 47,8 (6–216) месяца. Возраст 21 (75 %) больного на момент постановки диагноза был ≤ 4 лет (48 месяцев). Распределение больных по группам проводилось на основании классификации IPACR/COG как наиболее адаптированной для пациентов детского возраста [8, 9]. Подробно принципы распределения по стадиям представлены в табл. 1.

Согласно вышеизложенным критериям в исследование включены 12 (43 %) пациентов с I стадией,

Таблица 1. Распределение педиатрических пациентов с АКР по стадиям согласно классификации IPACR/COG

Table 1. Distribution of pediatric patients with ACC by stages according to the classification IPACR/COG

Стадия Stage	Критерии Criteria
Стадия I Stage I	<ul style="list-style-type: none"> Микроскопически полностью резецированная опухоль <i>Microscopically completely resected tumor</i> Вес ≤ 100 г или объем ≤ 200 см³ <i>Weight ≤ 100 g or volume ≤ 200 cm³</i> Нет метастазов <i>No metastases</i>
Стадия II Stage II	<ul style="list-style-type: none"> Микроскопически полностью резецированная опухоль <i>Microscopically completely resected tumor</i> Вес > 100 г или объем > 200 см³ <i>Weight > 100 g or volume > 200 cm³</i> Нет метастазов <i>No metastases</i>
Стадия III Stage III	<ul style="list-style-type: none"> Наличие микроскопической или макроскопической опухоли после операции <i>Presence of a microscopic or macroscopic tumor after surgery</i> Неоперабельная опухоль (только биопсия) <i>Inoperable tumor (biopsy only)</i> Нет метастазов <i>No metastases</i>
Стадия IV Stage IV	<ul style="list-style-type: none"> Наличие отдаленных метастазов <i>Presence of distant metastases</i>

7 (25 %) со II и у 9 (32 %) больных диагностирована III стадия АКР. Диагностика базировалась на методах радиологической визуализации, включая компьютерную томографию (КТ)/магнитно-резонансную томографию (МРТ) с контрастным усилением, и определении гормонального профиля, учитывая наличие секреторной активности АКР у детей в 70–80 % случаев. Объем опухоли при первичном обследовании в среднем составил 175,2 (3,0–1539) см³, а средний максимальный размер опухоли по длиннику — 6,4 (2,2–17) см. В 19 (68 %) случаях имела место патологическая секреция одного гормона и более. Клинический синдром Кушинга наблюдался у 6 (21 %) пациентов (табл. 2).

Все больные были прооперированы на 1-м этапе с последующим тщательным изучением краев резекции, оценкой состояния целостности псевдокапсулы опухоли и состояния удаленных ЛУ. Оценивались следующие параметры: транскapsулярная инвазия в прилежащую жировую ткань, распространенность опухоли в окружающие органы, инвазия в нижнюю полую вену, инвазия в венозное русло, выход опухоли за пределы псевдокапсулы. Иммуногистохимически определялся уровень Ki-67 как маркера агрессивности опухолевого процесса.

При микроскопически неполной резекции (R1) в послеоперационном периоде проводилась терапия митотаном по стандартным схемам. Пациентам с макроскопически остаточной опухолью (R2) была рекомендована ХТ по схеме цисплатин, адриамицин, этопозид.

Таблица 2. Характеристики пациентов с локализованным и местно-распространенным АКР и результаты лечения

Table 2. Characteristics of patients with localized and locally advanced ACC and treatment outcomes

Показатели/группы <i>Indicators/groups</i>	Результаты <i>Results</i>
Пациенты <i>Patients</i>	28
Пол, м/ж <i>Gender, m/f</i>	13 (47 %)/15 (53 %)
Средний возраст, месяцы <i>Average age, months</i>	53,6 (6–216)
≤ 4 лет <i>≤ 4 years</i>	21 (67 %)
> 4 лет <i>> 4 years</i>	7 (33 %)
Стадия по COG <i>COG stage</i>	
I	12 (43 %)
II	7 (25 %)
III	9 (32 %)
Секретирующие опухоли, <i>n</i> <i>Secreting tumors, n</i>	19 (68 %)
Наличие связанных с гормональной секрецией симптомов/синдромов, в том числе синдрома Кушинга <i>Symptoms/syndromes associated with hormonal secretion, including Cushing's syndrome</i>	11 (39 %)
Время от диагноза до операции, мес <i>Time from diagnosis to surgery, months</i>	4,2 (1–8)
Хирургический доступ <i>Surgical Access</i>	
лапаротомия <i>laparotomy</i>	24 (86 %)
лапароскопия <i>laparoscopy</i>	4 (14 %)
Средний объем удаленной опухоли, см ³ <i>Average volume of the removed tumor, cm³</i>	183 (3,6–1608)
Средний вес удаленной опухоли, г <i>Average weight of the removed tumor, g</i>	207,9 (48–710)
Ki-67 среднее, % <i>Ki-67 average, %</i>	11,3 (1,0–45,0)
I	5,5 (1,0–20,0)
II	7,8 (2,0–17,0)
III	18,9 (8,0–45,0)*
Терапия, <i>n</i> <i>Therapy, n</i>	
химиотерапия (ХТ) <i>chemotherapy</i>	2
митотан <i>mitotane</i>	6
Рецидивы, <i>n</i> <i>Relapses, n</i>	
локальные <i>local</i>	4
метастатические <i>metastatic</i>	1
комбинированные <i>combined</i>	3
Средний срок наблюдения, мес <i>Average observation period, months</i>	123,8
5-летняя безрецидивная выживаемость (БРВ) <i>5-year RFS</i>	69,2 %
I	100 %
II	71 %
III	14 %
5-летняя ОВ <i>5-year OS</i>	71 %
I	100 %
II	71 %
III	17 %

Примечание. * – I стадия против III, $p = 0,03$; II стадия против III, $p = 0,04$.

Note. * – I stage vs. III, $p = 0.03$; II stage vs. III, $p = 0.04$.

При наличии симптомов гиперкортицизма проводилась предоперационная подготовка, а в послеоперационном периоде особое внимание уделялось предотвращению развития острой надпочечниковой недостаточности, особенно у больных с синдромом Кушинга.

Статистические методы обработки результатов

Статистический анализ проводился с использованием статистического пакета SPSS-23.0. Корреляционный анализ выполнен с использованием метода кросстабуляции. Кривые выживаемости построены по методу Каплана–Майера. Оценка параметрических данных проводилась с использованием критерия Стьюдента, непараметрических – по критерию χ^2 Пирсона при помощи построения таблиц сопряженности признаков. Достоверность различий между кривыми выживаемости оценивалась по методу log-rank. Значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым.

Результаты

Средний период от момента обнаружения опухоли надпочечника до проведения операции составил 4,2 (1–8) мес и незначительно варьировал в зависимости от стадии процесса. Так, у больных с I стадией он составил 4,4 (2–8) мес, со II – 4,0 (1–7) мес и с III стадией – 4,0 (2–6) мес соответственно. Длительность периода от момента выявления образования до оперативного лечения объясняется необходимостью проведения дифференциальной диагностики новообразований надпочечников у детей, особенностями подготовки к операции при наличии гормональных нарушений. Только 1 пациент с большой первичной опухолью размерами 11 × 10,8 × 11,9 см с прорастанием в почку получил на дооперационном этапе 1 курс ХТ по схеме цисплатин, адриамицин, этопозид.

В 24 (86 %) случаях была проведена лапаротомия и в 4 (14 %) наблюдениях операция была выполнена лапароскопически. При решении вопроса об операционном доступе основными критериями являлись небольшой размер опухоли и подтвержденное несколькими перекрестными радиологическими исследованиями отсутствие признаков прорастания опухоли в соседние органы. Средний объем опухоли в этой группе составил 22,9 (3,6–46) см³, а средний максимальный размер по длиннику 3,4 (2,2–4,6) см против 99 (16–253) см³ и 5,7 (3,5–8,1) см в группе пациентов с локализованными опухолями I–II стадии, подвергшихся лапаротомии, соответственно. Различия были статистически достоверны ($p = 0,002$). Лапаротомия проводилась всем пациентам с III стадией АКР ($n = 9$; 32 %) с подозрением на поражение регионарных ЛУ и/или подтвержденным вращением опухоли в соседние органы.

Согласно данным послеоперационного обследования и гистологическим заключениям макроскопически полная резекция первичной опухоли произведена в 26 (93 %) случаях, а микроскопически полная – в 23 (82 %). При этом у пациентов с I и II стадиями опухоль

была радикально (R0) удалена в 100 % ($n = 12$) наблюдений, а у пациентов с III стадией – в 44 % ($n = 4$). При этом макроскопически радикально удалось удалить опухоль в 78 % ($n = 7$) случаев при III стадии заболевания. В этой группе у 3 пациентов проведена региональная лимфаденэктомия, в 1 случае краевая резекция печени и в 1 наблюдении нефрэктомия.

Средний объем удаленной опухоли составил 183,0 (3,6–1608) см³. Объем удаленной опухоли достоверно отличался при I стадии по сравнению со II и III стадиями и составил 45,1 (3,6–143) см³ против 148,1 (75–253) см³ и 387,1 (93–1608) см³ соответственно ($p = 0,001$ и $p = 0,04$ соответственно). Разница в объеме опухоли между пациентами со II и III стадиями не была достоверной ($p = 0,18$). Также вес опухоли у пациентов с I стадией был достоверно меньше, чем при II и III стадиях, и составил 70,4 (44–95) г против 208,8 (116–390) и 390,3 (154–710) г соответственно ($p = 0,02$ и $p = 0,01$ соответственно). Хотя разница в весе опухоли при II и III стадиях не достигла значимых значений, наблюдался тренд в пользу меньшего веса опухоли при менее продвинутой стадии болезни ($p = 0,09$).

При гистологическом исследовании при I и II стадиях не наблюдалось распространения опухоли за пределы псевдокапсулы и/или метастазов в регионарные ЛУ. При III стадии АКР в 78 % случаев имела место транкапсулярная инвазия в прилежащую жировую ткань, в 44 % опухоль выходила за пределы псевдокапсулы, в 22 % наблюдалась венозная инвазия и в 1 (11 %) случае опухоль интимно подрастала к адвентиции нижней полой вены. В 100 % наблюдений обнаружено распространение опухоли в окружающие органы. Так, в 5 случаях отмечалось поражение регионарных ЛУ, в 4 случаях – почки, в 3 – вращение в печень и в 1 – поражение брюшины. Показатели индекса Ki-67 в тканях АКР у пациентов с I и II стадиями были достоверно ниже, чем при III стадии опухолевого процесса, и составили 5,5 (1,0–20,0) и 7,8 (2,0–17,0) против 18,9 (8,0–45,0) соответственно (I стадия против III, $p = 0,03$; II стадия против III, $p = 0,04$; I стадия против II, $p = 0,95$).

На момент написания статьи 21 (75 %) из 28 пациентов живы, 1 больной с III стадией после локального рецидива с прогрессированием опухоли через 11,9 мес после оперативного лечения. В остальных 7 случаях развился рецидив заболевания, послуживший причиной смерти. В 3 из них развился локальный рецидив с последующей диссеминацией, в 1 – метастатический и в 3 – комбинированный рецидивы. Средний срок развития рецидива составил 13,5 (9,3–15,9) мес и 9,1 (4,3–11,9) мес от момента постановки диагноза и оперативного вмешательства соответственно. Рецидивы отмечены у 2 пациентов со II стадией (1 – локальный в регионарных ЛУ с дальнейшей диссеминацией и 1 – метастатический) и у 6 больных с III стадией АКР (3 – локальных в том числе в ЛУ и 3 – комбинированные).

Расчетная 5-летняя ОВ и БРВ составили в общей группе больных с АКР I–III стадий 71 % и 69 % при средних сроках наблюдения 127,6 мес и 119,7 мес соответственно. Пятилетняя ОВ и БРВ существенно различались в зависимости от стадии процесса и составили 100 %, 71 % и 17 %, и 100 %, 71 % и 14 % для больных с I, II и III стадиями соответственно. Разница в ОВ и БРВ достигла достоверных значений между группами пациентов I и III стадий ($p = 0,004$ и $p = 0,01$ соответственно), а также наблюдался очевидный тренд в пользу пациентов со II стадией по сравнению с III стадией ($p = 0,08$ и $p = 0,05$ соответственно). Разница в 5-летней ОВ и БРВ между I и II стадиями не достигла значимого значения ($p = 0,6$ и $p = 0,7$ соответственно). Данные представлены на рис. 1.

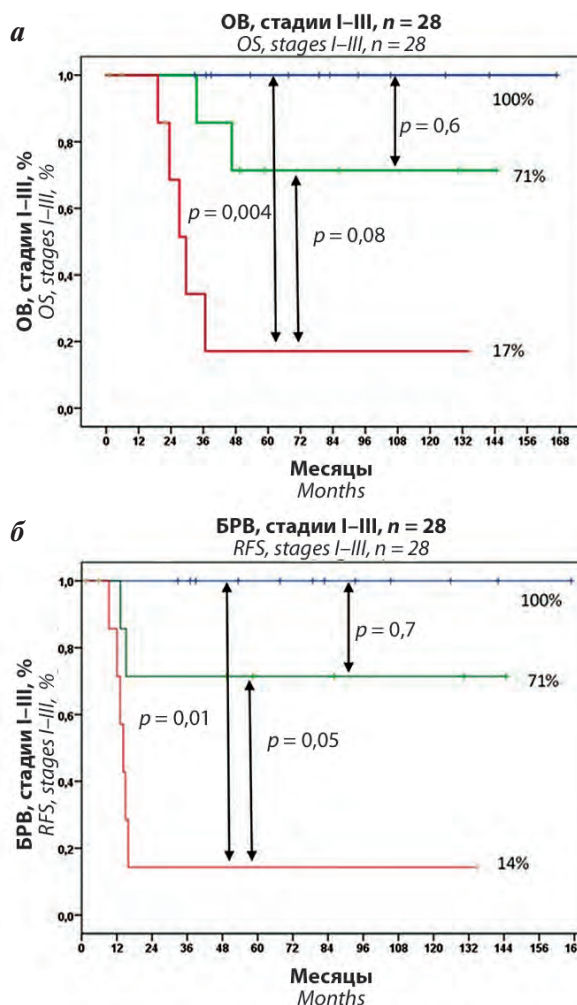


Рис. 1. Показатели выживаемости пациентов с I–III стадиями АКР: а – ОВ, б – БРВ

Fig. 1. Patient survival rates with stages I–III ACC: а – OS; б – RFS

Проведенный анализ 5-летней БРВ в зависимости от объема хирургической резекции демонстрирует достоверную положительную корреляцию с микроскопически полным (R0) удалением первичной опухоли и результатами лечения. При радикальном удалении опухоли расчетная 5-летняя БРВ составила 86 % против 0 % у пациентов с резекциями R1 или R2 ($p < 0,0001$) (рис. 2).

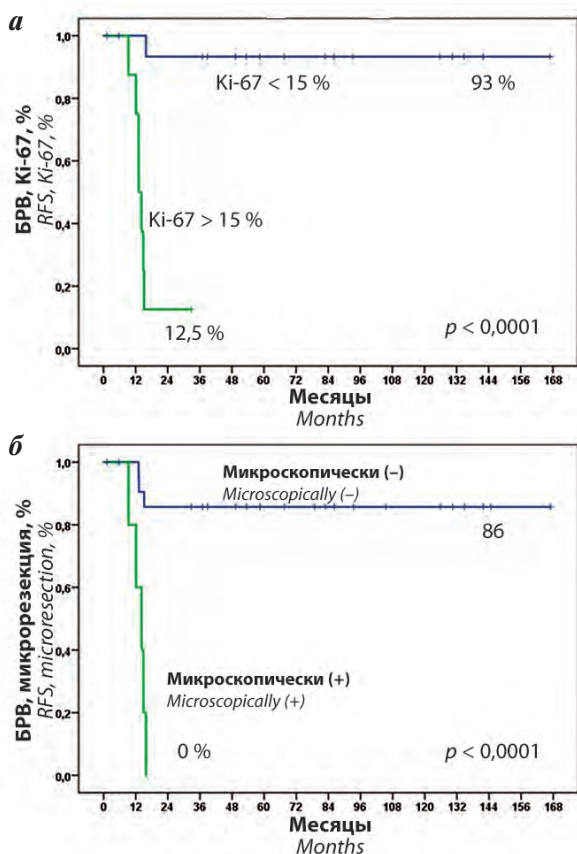


Рис. 2. БРВ пациентов с I–III стадиями АКР: а – зависимость от уровня экспрессии Ki-67; б – зависимость от полноты резекции первичной опухоли ($n = 28$)

Fig. 2. RFS of patients with stages I–III of ACC: а – depending on the expression level of Ki-67; б – depending on the completeness of resection of the primary tumor ($n = 28$)

Уровень экспрессии Ki-67 также оказывал достоверное влияние на выживаемость пациентов с локализованными и местно-распространенными формами АКР. Так, при уровне экспрессии Ki-67 < 15 5-летняя БРВ составила 93 % против 12,5 % в группе пациентов с экспрессией Ki-67 ≥ 15 при среднем сроке наблюдения 113,5 мес ($p < 0,0001$). Данные см. на рис. 2.

Наличие клинического синдрома Кушинга и возраст пациентов не оказали достоверного влияния на исходы локализованного и местно-распространенного АКР. Так, при наличии признаков эндогенного гиперкортицизма 5-летняя ОВ и БРВ составили 60 % против 74 % и 71 % в группе пациентов без клинических проявлений ($p = 0,3$ и $p = 0,6$ соответственно). Для пациентов в возрасте до 4 лет включительно 5-летняя ОВ составила 78 % против 54 % в группе более старших детей ($p = 0,18$), а БРВ – 74 % против 57 % ($p = 0,4$).

Обсуждение

В настоящее время единственным подходом, обеспечивающим удовлетворительные результаты лечения АКР, является микроскопически полная резекция опухоли. Медикаментозная терапия направлена лишь на снижение вероятности рецидива и рекомендуется

пациентам с неоперабельной опухолью, факторами высокого риска или при наличии резидуальных опухолевых клеток на границе резекции. Неадекватное первичное хирургическое лечение редко можно исправить повторной операцией, лучевой терапией или ХТ. Соответствующая предоперационная оценка и оперативное планирование хирургом, имеющим опыт резекции злокачественных опухолей надпочечников, имеет первостепенное значение для обеспечения оптимального результата. Полноценная и всесторонняя предоперационная визуализация необходима, чтобы оценить размер опухоли, возможное прорастание в окружающие анатомические структуры и наличие условно пораженных регионарных ЛУ. Визуализирующие исследования также помогают хирургу оценить техническую возможность полной резекции опухоли и определить ожидаемый объем операции. Несмотря на тщательную предоперационную диагностику, приблизительно 25 % случаев АКР III стадии изначально относят ко II стадии. Однако при тщательном гистологическом исследовании в этих случаях обнаруживается распространение опухоли за пределы капсулы надпочечника [10]. Следует отметить, что при анализе базы данных наших пациентов мы столкнулись с данной проблемой. В 4 (44 %) из 9 случаев анализируемых опухолей III стадии с распространением за пределы капсулы надпочечника первично был выставлен диагноз II стадии АКР в связи с отсутствием прорастания в окружающие ткани и органы. Трое из этих пациентов живы без признаков рецидива в сроки 1,3; 5,7 и 134,8 мес. У 1 больного развился локальный рецидив через 13,1 мес. Сроки наблюдения за 2 пациентами явно недостаточные, чтобы говорить об успешности оперативного лечения. И, наоборот, у 2 из 7 больных со II стадией первоначально было заподозрено поражение регионарных ЛУ, что дало повод диагностировать местное распространение. После оперативного удаления первичной опухоли и расширенной лимфодиссекции у этих пациентов не было выявлено гистологических факторов риска. Оба ребенка живы без признаков рецидива 58,4 мес и 86,2 мес от момента постановки диагноза.

Следует отметить, что в имеющихся в литературе публикациях данные по выживаемости по стадиям значительно разнятся. Так, 5-летняя выживаемость может колебаться от 95 % до 74 %, от 53 % до 79 % и от 27 % до 44 % [6, 11–13]. Одной из причин являются некорректная оценка степени распространения опухоли на этапе диагностики и недооценка степени инвазии краев резекции. В целях адекватного представления результатов мы, ретроспективно анализируя базу данных, провели перестадирование ряда пациентов на основании современных критериев классификации IPACR/COG для детей. Были проведены пересмотры материалов визуализации (КТ, МРТ, ангиография) и гистологических препаратов. При наличии неполных данных пациент исключался из анализа. При среднем сроке наблюдения, превы-

шающем 5 лет, ОВ и БРВ в группах пациентов с I, II и III стадиями составили 100 %, 71 % и 17 % и 100 %, 71 % и 14 % соответственно. Ожидаемо низкую выживаемость в группе больных с местно-распространенным процессом можно объяснить большим периодом наблюдения в группе в целом и использованием комплексных критериев стадирования со скрупулезным изучением гистологического материала.

Что касается выбора хирургического доступа, то на настоящий момент лапароскопия может рассматриваться в качестве альтернативы лапаротомии только в случае опухолей размерами не более 5 см, отсутствии подозрения на распространение опухоли за пределы капсулы надпочечника, низкой метаболической активности опухоли при позитронно-эмиссионной томографии с фтордезоксиглюкозой и наличии опытного хирурга. До сих пор опубликованные данные, сравнивающие эффективность и безопасность лапароскопии и лапаротомии для АКР, не являются окончательными, поскольку все серии являются ретроспективными, с ограниченным числом пациентов и, как правило, без последующего длительного наблюдения. В 2 исследованиях сообщалось о 86 % местных рецидивов с перитонеальным канцероматозом в группе лапаротомии и 100 % в группе лапароскопии [14, 15]. Напротив, в других исследованиях представлены доказательства того, что лапароскопия может быть сопоставима с лапаротомией у пациентов с АКР I и II стадий с точки зрения БРВ [16].

Что касается расширения хирургического вмешательства, создается впечатление, что систематическая плановая ипсилатеральная нефрэктомия не ведет к снижению частоты местных рецидивов при отсутствии массивной местной инвазии в почку [17]. Однако при доказанной инвазии опухоли в окружающие органы, а также при подозрении на поражение регионарных ЛУ расширение объема оперативного лечения может и должно рассматриваться оперирующим хирургом в стремлении выполнить радикальную резекцию. Подобный подход показал свою эффективность в протоколе группы COG ARAR0332 и в комбинации с системной ХТ обеспечил рекордную 5-летнюю БРВ, равную 81 %, у пациентов с III стадией [14]. В нашем исследовании лапароскопическая операция была выполнена у 4 больных с I стадией и средним размером опухоли 3,4 (2,2–4,6) см. Во всех случаях не было обнаружено неблагоприятных факторов риска при гистологическом исследовании, а индекс Ki-67 в среднем равнялся 6. Все пациенты живы без признаков рецидива с минимальным сроком наблюдения в группе 39 мес.

Опубликованный в начале 2021 г. метаанализ на базе 42 исследований с участием 1006 пациентов до 18 лет показал, что факторами положительного прогноза на выздоровление являются возраст младше 4 лет ($p < 0,00001$), наличие несекретируемой опухоли ($p = 0,004$), микроскопически радикальная хирургическая резекция при локализованных стадиях ($p < 0,00001$), объем опухоли $\leq 200 \text{ см}^3$ ($p < 0,0001$), вес опухоли $\leq 100 \text{ г}$ ($p < 0,00001$), максимальный размер опухоли $< 10 \text{ см}$ ($p < 0,0009$) и I стадия процесса ($p < 0,00001$). Также наличие гиперсекреции опухолью глюкокортикоидов и клинический синдром Кушинга у пациента ухудшают прогноз и негативно сказываются на выживаемости ($p < 0,0001$) [18]. Наше исследование подтвердило значимость таких факторов, как R0-резекция, объем первичной опухоли и ее вес, значение индекса Ki-67 < 15 . Все эти факторы достоверно влияли на 5-летнюю ОВ и БРВ. Так, при уровне Ki-67 < 15 5-летняя БРВ составила 93 % против 12,5 % в группе пациентов с экспрессией Ki-67 ≥ 15 ($p < 0,0001$), а радикальное удаление опухоли позволило достичь БРВ в 86 % против 0 % у пациентов с резидуальной опухолью ($p < 0,0001$). Следует заметить, что в 5 из 8 случаев высокой экспрессии Ki-67 речь шла о пациентах с III стадией АКР, что само по себе негативно сказывалось на прогнозе. Наличие клинического синдрома Кушинга и возраст больных не оказали достоверного влияния на исходы локализованного и местно-распространенного АКР, вероятно, в связи с малым числом наблюдений в группах.

Заключение

Следует сказать, что поскольку имеется строгая позитивная корреляция высоких показателей выживаемости с малым размером опухоли и степенью радикальности оперативного вмешательства, на первый план выходят не столько вопросы терапии, сколько ранней и полноценной диагностики АКР у детей. Организация и поддержание работы рентгенодиагностической и патологоморфологической служб в определении прогноза детей с АКР имеет не меньшее значение, чем работа клиницистов, в связи с чем целесообразно проводить весь процесс диагностики и лечения в специализированном онкологическом учреждении. Также следует принять во внимание данные протокола ARAR0332, свидетельствующие о возможности получения хороших результатов лечения при проведении расширенных операций и интенсивной и достаточно длительной ХТ в послеоперационном периоде у пациентов с местно-распространенным АКР.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Sharma E., Dahal S., Sharma P., Bhandari A., Gupta V., Amgai B., Dahal S. The characteristics and trends in adrenocortical carcinoma: A United States population-based study. *J Clin Med Res* 2018;10(8):636–40. doi: 10.14740/jocmr3503w.
- Rescorla F.J. Malignant adrenal tumors. *Semin Pediatr Surg* 2006;15:48–56. doi: 10.1053/j.sempedsurg.2005.11.008.
- Ciftci A.O., Senocak M.E., Tanyel F.C., Büyükpamukçu N. Adrenocortical tumors in children. *J Pediatr Surg* 2001;36:549–54. doi: 10.1053/jpsu.2001.22280.
- McAteer J.P., Huaco J.A., Gow K.W. Predictors of survival in pediatric adrenocortical carcinoma: A Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) program study. *J Pediatr Surg* 2013;48:1025–31. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2013.02.017.
- Ichijo T., Ueshiba H., Nawata H., Yanase T. A nationwide survey of adrenal incidentalomas in Japan: The first report of clinical and epidemiological features. *Endocr J* 2020;67:141–52. doi: 10.1507/endocrj.EJ18-0486.
- Schteingart D.E., Doherty G.M., Gauger P.G., Giordano T.J., Hammer G.D., Korobkin M., Worden F.P. Management of patients with adrenal cancer: recommendations of an international consensus conference. *Endocr Relat Cancer* 2005;12:667. doi: 10.1677/erc.1.01029.
- Bilimoria K.Y., Shen W.T., Elaraj D., Bentrem D.J., Winchester D.J., Kebebew E., Sturgeon C. Adrenocortical carcinoma in the United States: treatment utilization and prognostic factors. *Cancer* 2008;113:3130–6. doi: 10.1002/cncr.23886.
- Sandrini R., Ribeiro R.C., DeLacerda L. Childhood adrenocortical tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2027–31. doi: 10.1210/jcem.82.7.4057.
- Children's Oncology Group. 2010. ARAR0332. Treatment of adrenocortical tumors with surgery plus lymph node dissection and multiagent chemotherapy: A groupwide phase III study. Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: <https://www.childrensoncologygroup.org/index.php/arar0332>.
- Miller B.S., Gauger P.G., Hammer G.D., Doherty G.M. Resection of adrenocortical carcinoma is less complete and local recurrence occurs sooner and more often after laparoscopic adrenalectomy than after open adrenalectomy. *Surgery* 2012;152:1150–7. doi: 10.1016/j.surg.2012.08.024.
- Mastellaro M.J., Ribeiro R.C., Oliveira-Filho A.G., Seidinger A.L., Cardinalli I.A., Miranda E.C., Aguiar S.S., Brandalise S.R., Yunes J.A., Barros-Filho A.A. Adrenocortical tumors associated with the TP53 p.R337H germline mutation can be identified during child-care consultations. *J Pediatr (Rio J)* 2018;94:432–9. doi: 10.1016/j.jpmed.2017.06.009.
- Rodriguez-Galindo C., Krailo M.D., Pinto E.M., Pashankar F., Weldon C.B., Huang L., Caran E.M., Hicks J., McCarville M.B., Malkin D., Wasserman J.D., de Oliveira Filho A.G., LaQuaglia M.P., Ward D.A., Zambetti G., Mastellaro M.J., Pappo A.S., Ribeiro R.C. Treatment of childhood adrenocortical carcinoma (ACC) with surgery plus retroperitoneal lymph node dissection (RPLND) and multiagent chemotherapy: Results of the Children's Oncology Group ARAR0332 protocol. *J Clin Oncol* 2021;JCO2002871. doi: 10.1200/JCO.20.02871.
- Brix D., Allolio B., Fenske W., Agha A., Dralle H., Jurowich C., Langer P., Mussack T., Nies C., Riedmiller H., Spahn M., Weismann D., Hahner S., Fassnacht M.; German Adrenocortical Carcinoma Registry Group. Laparoscopic versus open adrenalectomy for adrenocortical carcinoma: surgical and oncologic outcome in 152 patients. *Eur Urol* 2010;58:609–15. doi: 10.1016/j.eururo.2010.06.024.
- Gonzalez R.J., Shapiro S., Sarlis N., Vassilopoulou-Sellin R., Perrier N.D., Evans D.B., Lee J.E. Laparoscopic resection of adrenal cortical carcinoma: a cautionary note. *Surgery* 2005;138:1078–85; discussion 1085–6. doi: 10.1016/j.surg.2005.09.012.
- Grubbs E.G., Callender G.G., Xing Y., Perrier N.D., Evans D.B., Phan A.T., Lee J.E. Recurrence of adrenal cortical carcinoma following resection: surgery alone can achieve results equal to surgery plus mitotane. *Ann Surg Oncol* 2010;17:263–70. doi: 10.1245/s10434-009-0716-x.
- Lombardi C.P., Raffaelli M., De Crea C., Boniardi M., De Toma G., Marzano L.A., Miccoli P., Minni F., Morino M., Pelizzo M.R., Pietrabissa A., Renda A., Valeri A., Bellantone R. Open versus endoscopic adrenalectomy in the treatment of localized (stage I/II) adrenocortical carcinoma: results of a multiinstitutional Italian survey. *Surgery* 2012;152:1158–64. doi: 10.1016/j.surg.2012.08.014.
- Gaujoux S., Brennan M.F. Recommendation for standardized surgical management of primary adrenocortical carcinoma. *Surgery* 2012;152:123–32. doi: 10.1016/j.surg.2011.09.030.
- Zambaiti E., Duci M., De Corti F., Gamba P., Dall'Igna P., Ghidini F., Virgone C. Clinical prognostic factors in pediatric adrenocortical tumors: A meta-analysis. *Pediatr Blood Cancer* 2021;3:e28836. doi: 10.1002/pbc.28836.

Статья поступила в редакцию: 20.04.2021. Принята в печать: 25.05.2021.

Article was received by the editorial staff: 20.04.2021. Accepted for publication: 25.05.2021.