

Роль хирургического лечения при IV стадии аденокортикального рака

А.С. Тёмный, А.П. Казанцев, П.А. Керимов, М.В. Рубанская, С.Р. Варфоломеева
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23

Контактные данные: Александр Сергеевич Тёмный krooyk93@gmail.com

Введение. Аденокортикальный рак (АКР) — редкая высокозлокачественная опухоль с плохим долгосрочным прогнозом, при которой хирургическое лечение является наиболее эффективным методом, а радикальная резекция — наиболее часто упоминаемым прогностическим фактором при оценке долгосрочной выживаемости. Метастатический АКР ассоциирован с крайне неблагоприятным прогнозом, 5-летняя выживаемость в этой группе больных колеблется от 0 до 17%. На настоящий момент нет единого мнения о роли и оптимальном объеме хирургического лечения при диссеминированной стадии АКР.

Цель исследования — представить анализ результатов хирургического лечения при диссеминированной форме АКР у детей и определить факторы развития локального рецидива.

Материалы и методы. Ретроспективному анализу подвергнуты данные 10 пациентов (средний возраст — 5,8 (1,5–15,1) года) с IV стадией АКР. В 6 (60%) случаях имела место патологическая секреция одного гормона и более. Клинический синдром Кушинга наблюдался у 4 (40%) пациентов. Макроскопически (R1) и микроскопически (R0) полные резекции проведены у 8 (80%) и 5 (50%) больных соответственно. Средний объем удаленной опухоли составил 538 (112–1397) см³. Все пациенты в послеоперационном периоде получили терапию митотаном. В 8 (80%) случаях в комбинации с химиотерапией (ХТ) по схеме EDP-M (этопозид, доксорубин, цисплатин, митотан).

Результаты. Двое (20%) из 10 пациентов живы с признаками прогрессирования заболевания в сроки 14,1 и 28,8 мес. Средний срок наблюдения составил 21,8 (10,4–33,9) мес, а средний срок до прогрессирования от момента диагноза — 11,3 (6,4–17,9) мес. Риск развития локального рецидива в первые 8 мес от операции — 33,3% в группе R0 против 100% в группе R1/R2. У 7 больных, получивших 2 курса EDP-M и более, продолжительность жизни от постановки диагноза составила 24,9 (10,4–33,9) мес против 14,4 (11,4–17,7) мес в группе больных (n = 3), не получивших ХТ или только 1 курс EDP-M (p = 0,02). Общая 2- и 5-летняя выживаемость в нашем исследовании составила 57,1% и 0% соответственно.

Заключение. Радикальная операция (R0) достоверно снизила риск и частоту развития локального рецидива при IV стадии АКР. Проведение терапии EDP-M не оказало влияния на неблагоприятный прогноз заболевания, однако положительно сказалось на продолжительности жизни пациентов.

Ключевые слова: аденокортикальный рак, химиотерапия, дети, радикальная операция, метастазы

Для цитирования: Тёмный А.С., Казанцев А.П., Керимов П.А., Рубанская М.В., Варфоломеева С.Р. Роль хирургического лечения при IV стадии аденокортикального рака. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2021;8(4):31–8.

The role of surgical treatment in stage IV adrenocortical cancer

A.S. Temnyy, A.P. Kazantsev, P.A. Kerimov, M.V. Rubanskaya, S.R. Varfolomeeva

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

Introduction. Adrenal cortical carcinoma (ACC) is a rare cancer with a very poor prognosis. Surgery remains the best treatment modality for adrenocortical carcinoma in the early stages. The appropriate treatment for metastatic ACC is not well established, and the effectiveness of chemotherapy and radiotherapy, is not proven. Five-year survival for patients with stage IV tumors ranged from 0 to 17%. The data regarding the effectiveness of surgery in the management of metastatic tumor remain scarce.

Aim of the study — to present our results of surgical treatment for metastatic ACC in children and to determine the risk factors of local relapse.

Materials and methods. The results of treatment of 10 patients with a median age of 5.8 (1.5–15.1) years with stage IV ACC were retrospectively analyzed. The tumors were hormone-producing in 6 of 10 cases. Four (40%) patients experienced a Cushing syndrome. Primary tumor resection R1 and R0 was performed in 8 (80%) and 5 (50%) patients respectively. The median volume of resected tumor was 183 (3.6–1608) cm³. All patients received mitotane combined in 80% with systemic chemotherapy consisted of etoposide, doxorubicin, cisplatin (EDP-M).

Results. Two (20%) of 10 patients are alive with tumor in 14.1 and 28.8 months respectively. The median follow-up in the whole group was 21.8 (10.4–33.9) months and the median period to disease progression was 11.3 (6.4–17.9) months. The risk of local relapse in the first 8 months after surgery was 33.3% vs. 100% in R0 and R1/R2 groups respectively. The period from diagnosis to death from tumor progression was significantly longer in 7 patients with 2 and more EDP-M courses compared to 3 patients who received one EDP-M or no further treatment (24.9 vs. 14.4 months, p = 0.02). Two and five-year overall survive were 57.1% and 0% respectively.

Conclusion. The radical surgical resection (R0) significantly reduced the risk and incidence of local relapse in children with stage IV ACC. Adjuvant EDP-M therapy did not affect the unfavorable prognosis of the disease, but positively influenced life expectancy of patients with disseminated ACC.

Key words: adrenal cortical carcinoma, chemotherapy, children, complete resection, metastasis

For citation: Temnyy A.S., Kazantsev A.P., Kerimov P.A., Rubanskaya M.V., Varfolomeeva S.R. The role of surgical treatment in stage IV adrenocortical cancer. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2021;8(4):31–8.

Информация об авторах

А.С. Тёмный: врач-детский онколог детского онкологического отделения хирургических методов лечения с проведением химиотерапии № 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 детским онкологическим отделением хирургических методов лечения с проведением химиотерапии № 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 детского онкологического отделения хирургических методов лечения с проведением химиотерапии № 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>

М.В. Рубанская: к.м.н., старший научный сотрудник детского онкологического отделения хирургических методов лечения с проведением химиотерапии № 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.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. Temnyy: Pediatric Oncologist of Pediatric Oncology Department of Surgical Methods of Treatment with Chemotherapy 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 of Pediatric Oncology Department of Surgical Methods of Treatment with Chemotherapy 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 of Pediatric Oncology Department of Surgical Methods of Treatment with Chemotherapy 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>

M.V. Rubanskaya: Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher of Pediatric Oncology Department of Surgical Methods of Treatment with Chemotherapy 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.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, составление резюме

А.П. Казанцев, П.А. Керимов: обзор публикаций по теме статьи, научное редактирование статьи

М.В. Рубанская, С.Р. Варфоломеева: разработка дизайна статьи, научное редактирование статьи

Authors' contributions

A.S. Temnyy: article design development, reviewing publications on the topic of the article, collecting data, analyzing scientific material, analyzing the data obtained, writing the text of the article, composing a resume

A.P. Kazantsev, P.A. Kerimov: reviewing publications on the topic of the article, scientific edition of the article

M.V. Rubanskaya, S.R. Varfolomeeva: article design development, scientific edition of the article

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

Адренкортикальный рак (АКР) — редкая высококачественная опухоль с плохим долгосрочным прогнозом, при которой хирургическое лечение является наиболее эффективным методом лечения, а радикальная резекция — наиболее часто упоминаемым прогностическим фактором при оценке долгосрочной выживаемости [1–3]. Метастатический АКР ассоциирован с крайне неблагоприятным прогнозом, 5-летняя выживаемость в этой группе больных колеблется от 0 до 17 % [3–6]. На настоящий момент нет единого мнения о роли и оптимальном объеме хирургического вмешательства при диссеминированной стадии АКР. В этой статье мы сообщаем о результатах оперативного лечения пациентов в возрасте до

18 лет с IV стадией АКР, наблюдаемых в НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (НИИ ДООиГ) с 2008 по 2020 г.

Материалы и методы

В ретроспективный анализ включены 10 пациентов: 5 (50 %) девочек и 5 (50 %) мальчиков с гистологически доказанным диссеминированным АКР. Все дети получали лечение и/или находились под наблюдением в НИИ ДООиГ. Диагноз диссеминированного АКР был им выставлен в период с октября 2008 г. по январь 2020 г. Средний возраст пациентов — 5,8 (1,5–15,1) года, в 6 (60 %) случаях возраст больных составил ≤ 4 лет на момент постановки диагноза.

Диагностика базировалась на методах радиологической визуализации, включающих компьютерную томографию/магнитно-резонансную томографию грудной и брюшной полостей, малого таза с контрастным усилением, позитронно-эмиссионную томографию, совмещенную с компьютерной томографией с введением ^{18}F -фтордезоксиглюкозы, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и малого таза. В обязательном порядке, независимо от наличия клинических проявлений, проводилась оценка гормонального профиля: определение кортизола, адренкортикотропного гормона (АКТГ), дигидроэпандростерона (ДГЭА) и тестостерона. При определении уровней утреннего кортизола и АКТГ выполнялся дексаметазоновый тест. Уровни ренина и альдостерона определялись в случае наличия клинической артериальной гипертензии любой степени. Другие гормоны – в зависимости от наличия соответствующих клинических симптомов у пациента. В целях дифференциальной диагностики с феохромоцитомой исследовалась суточная моча на метанефрин и норметанефрин. Объем опухоли при первичном обследовании в среднем составил 525,2 (105–1376) см³, а средний максимальный размер опухоли по длиннику – 9,8 (5,9–14,6) см. В 6 (60 %) случаях имела место патологическая секреция одного гормона и более. Клинический синдром Кушинга наблюдался у 4 (40 %) пациентов (табл. 1).

В 5 (50 %) случаях наблюдались изолированные легочные метастазы (у 1 пациента – 2 метастаза в правом легком, у 4 – двустороннее поражение), в 2 (20 %) наблюдениях диагностированы метастазы в обоих легких и печени. Множественные метастазы в печень наблюдались у 1 пациента. Еще двое имели опухолевое поражение обоих легких и костей, а также печени, брюшины и забрюшинных лимфатических узлов.

Все больные были прооперированы на 1-м этапе. Целью операции было максимально радикальное удаление первичной опухоли для предупреждения риска локального рецидива. В связи с неполным представлением данных при первичном патоморфологическом исследовании повторная оценка краев резекции, распространенности в соседние органы, состояния целостности псевдокапсулы опухоли, наличия инвазии в венозное русло и пораженности РЛУ проводилась у 5 (50 %) пациентов. Изучались как представленные готовые стекла, так и производилась дорезка парафиновых блоков в спорных случаях. Иммуногистохимически определялся уровень Ki-67, связанный с агрессивным течением и неблагоприятным прогнозом АКР.

В послеоперационном периоде всем пациентам планировалось проведение терапии митотаном по стандартным схемам в комбинации с ХТ. Схема цисплатин, доксорубин, этопозид, митотан (EDP-M) являлась базовой для всех больных. При прогрессировании опухоли в ряде случаев проводилась 2-я линия лекарственной терапии.

Таблица 1. Характеристики пациентов с АКР IV стадии и результаты лечения

Table 1. Characteristics of patients with stage IV ACC and treatment results

Показатели/группы Indicators/groups	Результаты Results
Число пациентов, <i>n</i> Number of patients, <i>n</i>	10
Пол (м/ж) Gender, m/f	5 (50 %)/5 (50 %)
Средний возраст, годы Average age, years	5,8 (1,5–15,1)
≤ 4	6 (60 %)
> 4	4 (40 %)
Метастазы, <i>n</i> Metastases, <i>n</i>	
легкие lungs	5 (50 %)
печень liver	1 (10 %)
легкие + печень lungs + liver	2 (20 %)
легкие + кости lungs + bones	1 (10 %)
легкие + печень + брюшина + регионарные лимфатические узлы (РЛУ) lungs + liver + peritoneum + regional lymph nodes	1 (10 %)
Секретирующие опухоли, <i>n</i> Secreting tumors, <i>n</i>	8 (80 %)
Наличие связанных с секрецией симптомов/синдромов, в том числе, <i>n</i> The presence of secretion-related symptoms/syndromes, including, <i>n</i>	6 (75 %)
синдром Кушинга Cushing's syndrome	4 (50 %)
Отсрочка от диагноза до операции, мес Delay from diagnosis to surgery, months	5,3 (3,1–11)
Резекция, полная, <i>n</i> Complete resection, <i>n</i>	
макроскопическая, R1/R2 macroscopic, R1/R2	8 (80 %)
микроскопическая, R0 microscopic, R0	5 (50 %)
Средний объем удаленной опухоли, см ³ Average volume of the removed tumor, cm ³	538 (112–1397)
Средний вес удаленной опухоли, г Average weight of the removed tumor, g	647,9 (119–1420)
Среднее количество Ki-67, % Average Ki-67, %	21,9 (6,0–42,0)
Терапия, <i>n</i> Therapy, <i>n</i>	
химиотерапия (ХТ) chemotherapy	8 (80 %)
митотан mitotane	10 (100 %)
Исходы, <i>n</i> Outcomes, <i>n</i>	
рецидивы локальные local relapses	6 (60 %)
прогрессирование progression	10 (100 %)
Средний срок наблюдения, мес Average observation period, months	21,8 (10,4–33,9)
Средний срок до прогрессирования от момента постановки диагноза, мес Average time to progression from the moment of diagnosis, months	11,3 (6,4–17,9)
Средний срок появления локального рецидива после операции, мес Average time of local recurrence after surgery, months	5,5 (3,1–7,9)
Риск появления локального рецидива, зависящий от радикальности операции R0 R1/R2	<i>p</i> = 0,03 33,3 % 100 %

Пациентам с гормональными нарушениями глюкокортикоидного и минералокортикоидного обменов проводилась коррекция симптомов в до- и послеоперационном периодах совместно с врачом-эндокринологом. 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 кросс-табуляции. 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

Период от момента обнаружения опухоли надпочечника до проведения операции составил 5,3 (3–11) мес. Двое пациентов на предоперационном этапе получили 2 и 3 курса ХТ EDP в целях сокращения объема опухоли и интервал от диагноза до операции у них составил 10 и 11 мес соответственно.

Во всех случаях была проведена лапаротомия с последующей адреналэктомией (АЭ). Средний объем удаленной опухоли составил 538 (112–1397) см³, а средний максимальный размер по длиннику – 10,3 (6,2–13,9) см. В 3 наблюдениях проведена резекция печени (S6-7, S5-7 и S4a-7), в последнем случае в связи с распространенностью процесса также выполнена расширенная регионарная лимфодиссекция. Нефрэктомия с регионарной лимфодиссекцией произведена у 1 пациента с изолированным метастатическим поражением легких (данные представлены в табл. 2). У 1 больного с метастазами в правом легком проведена торакотомия с удалением 2 опухолевых очагов спустя 2 мес после удаления первичной опухоли и 1 курса ХТ по схеме EDP-M на фоне стабилизации процесса.

Согласно данным послеоперационного обследования и гистологическим заключениям макроскопически полная резекция первичной опухоли произведена у 8 (80 %) пациентов, а микроскопически полная – у половины больных (50 %). Не удалось провести макроскопически радикальную операцию у 2 детей с большими первичными размерами опухоли (13 × 12,5 × 12,7 см и 13,8 × 13,9 × 13,5 см), несмотря на расширенный характер оперативного вмешательства, включающего не только АЭ, но и ЛАЭ в обоих случаях, а также резекцию нескольких сегментов печени в 1 наблюдении.

При гистологическом исследовании в 60 % случаев выявлено распространение АКР за пределы псевдокапсулы. Инвазия в окружающие органы и ткани и/или поражение РЛУ были выявлены у 5 (50 %) пациентов. Вростание в ткань печени обнаруживалось в 3 случаях, почки – в 3 и поражение РЛУ – в 3. В 1 наблюдении отмечалось поражение брюшины. У 2 пациентов обнаружена инвазия опухолью венозных сосудов. Показатель индекса Ki-67 в тканях удаленного первичного АКР составил 21,9 (6,0–42,0).

Все пациенты в послеоперационном периоде получили терапию митотаном по стандартным схемам. Восемь (80 %) из 10 – ХТ по схеме EDP-M. В 2 случаях ХТ не проводилась в связи с неудовлетворительным соматическим статусом пациентов, связанным с быстрым прогрессированием метастазов в легких и возникновением локального рецидива в сроки 3,4 мес и 7,1 мес после первичной операции. В среднем пациенты в послеоперационном периоде получили 2,5 (1–4) курса EDP-M. У 1 больного ХТ была прекращена после 1-го курса в связи с развившейся тяжелой пневмонией и сепсисом на фоне длительной гипоплазии кроветворения IV степени. Двум детям в связи с прогрессированием процесса на фоне лечения была проведена 2-я линия терапии, включающая в 1 случае 1 курс гемцитабина и паклитаксела, а еще в одном – 1 курс карбоплатина и эпирубицина.

Проявления токсичности митотана > II степени наблюдались у 4 (40 %) пациентов и потребовали коррекции доз препарата, а также назначения сопроводительной терапии и гидрокортизона под контролем уровней АКТГ и кортизола. У 2 больных наблюдалось развитие надпочечниковой недостаточности (у 1 с тяжелой диареей), еще у 1 – неврологическая симптоматика в виде нарушения координации и атаксии, и в 1 случае отмечено быстрое повышение трансaminaз > 5–7 норм в сочетании с миалгией и мышечными фасцикуляциями.

Гормональная активность опухоли была диагностирована у 8 (80 %) пациентов по данным лабораторных исследований. В 6 (60 %) случаях имели место клинические проявления избыточной секреции гормонов, в 4 из них развился синдром Кушинга. Чаще всего отмечалась секреция ДГЭА в комбинации с тестостероном (39 %) и кортизола (25 %). Также выявлено по 1 (12 %) случаю секреции тестостерона в комбинации с альдостероном, ДГЭА в комбинации с кортизолом и тестостероном, и кортизолом, тестостероном и альдостероном соответственно.

На момент написания статьи 2 (20 %) из 10 пациентов живы с признаками ПЗ в сроки 14,1 мес и 28,8 мес. В остальных 8 случаях АКР прогрессировал и/или развился рецидив, что послужило причиной смерти больных. Средний срок наблюдения составил 21,8 (10,4–33,9) мес, а средний срок до прогрессирования от момента диагноза – 11,3 (6,4–17,9) мес. Проведение ХТ в комбинации с митотаном не оказало влияния на неблагоприятный прогноз заболевания,

Таблица 2. Объем операции и результаты хирургического лечения пациентов с АКР IV стадии
Table 2. Score of surgery and results of surgical treatment of patients with stage IV ACC

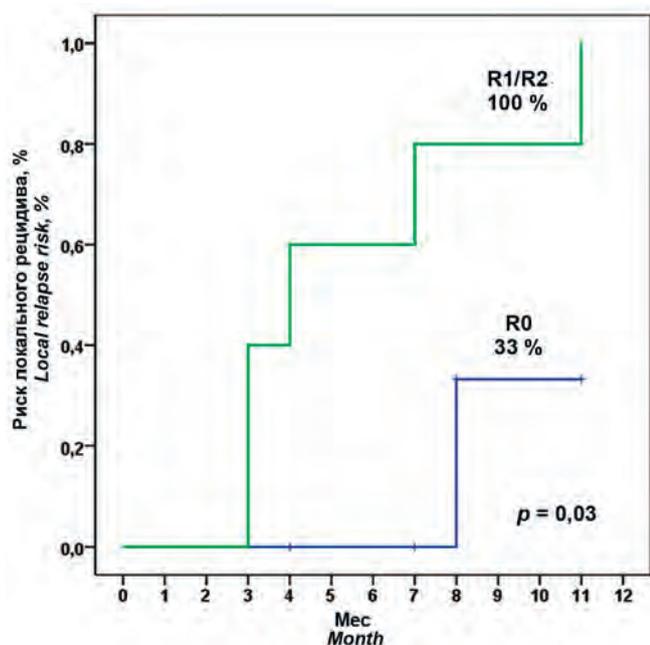
№ пациента Patient No.	Размер опухоли, см/объем, см ³ Tumor size cm ³ /volume, cm ³	Метастазы Metastases	Резекция Resection		Объем операции Operation volume	Ki -67, %	Локальный рецидив Local relapse	Безрецидивный интервал после операции Disease-free interval after surgery	Исходы Outcomes
			макроскопическая macroscopic	микроскопическая microscopic					
1	11 × 8 × 6/274	LR	Да Yes	Да Yes	АЭ, резекция S6-7 печени Adrenalectomy, S6-7 liver resection	25	Нет No	–	Умер, прогрессирование заболевания (ПЗ), 26,1 мес Died, disease progression, 26.1 months
2	16 × 14 × 12/1397	LR, печень LR, liver	Да Yes	Да Yes	АЭ, резекция S5-7 печени Adrenalectomy, S5-7 liver resection	12	Нет No	–	Жив, ПЗ, 28,1 мес Alive, disease progression, 28.1 months
3	6,1 × 6 × 5,9/112	Печень Liver	Да Yes	Да Yes	АЭ Adrenalectomy	32	Нет No	–	Умер, ПЗ, 17,7 мес Died, disease progression, 17.7 months
4	6,5 × 6,5 × 7/154	Печень Liver	Да Yes	Да Yes	АЭ Adrenalectomy	10	Да Yes	–	Умер, ПЗ, 31,6 мес Died, disease progression, 31.6 months
5	7,2 × 7,2 × 7,5/202	R, плевро R, pleura	Да Yes	Нет No	АЭ, торакотомия справа, удаление 2 метастазов, 2 мес после 1-й операции Adrenalectomy, right thoracotomy, removal of 2 metastases, 2 months after the 1 st operation	17	Да Yes	7,3	Умер, ПЗ, 33,9 мес Died, disease progression, 33.9 months
6	13 × 12,5 × 12,7/1076	LR, кости LR, bones	Нет No	Нет No	АЭ, резекция S4a, S5-7 печени, ЛАЭ Adrenalectomy, S4a, S5-7 liver resection, lymphadenectomy	6	Да Yes	7,9	Умер, ПЗ, 26,8 мес Died, disease progression, 26.8 months
7	6,2 × 6,0 × 6,0/116	LR	Да Yes	Нет No	АЭ Adrenalectomy	30	Да Yes	3,4	Умер, ПЗ, 11,4 мес Died, disease progression, 11.4 months
8	13,8 × 13,9 × 13,5/1347	LR	Нет No	Нет No	АЭ, ЛАЭ Adrenalectomy, lymphadenectomy	15	Да Yes	7,1	Жив, ПЗ, 14,1 мес Alive, disease progression, 14.1 months
9	9,1 × 9,0 × 9,6/409	LR	Да Yes	Нет No	АЭ, нефрэктомия, ЛАЭ Adrenalectomy, nephrectomy lymphadenectomy	42	Да Yes	3,1	Умер, ПЗ, 16,5 мес Died, disease progression, 16.5 months
10	7,9 × 8,6 × 8,3/293	Печень, брюшина, забрюшинные лимфатические узлы Liver, peritoneum, retroperitoneal lymph nodes	Да Yes	Да Yes	АЭ Adrenalectomy	30	Да Yes	4,2	Умер, ПЗ, 10,4 мес Died, disease progression, 10.4 months

Примечание. L – левое легкое; R – правое легкое; ЛАЭ – лимфаденэктомия.

Note. L – left lung; R – right lung.

однако положительно сказалось на продолжительности жизни пациентов. В группе больных ($n = 7$), получивших 2 курса EDP-M и более, продолжительность жизни от постановки диагноза составила 24,9 (10,4–33,9) мес против 14,4 (11,4–17,7) мес в группе больных ($n = 3$), не получивших ХТ или получивших 1 курс EDP-M ($p = 0,02$).

Анализ частоты локальных рецидивов в зависимости от радикальности операции показал, что локальный рецидив развился у 1 (20 %) из 5 пациентов, которым была проведена гистологически подтвержденная R0-резекция первичной опухоли, против 100 % в группе больных с резекцией R1/R2 ($p = 0,03$). Риск развития локального рецидива в первые 8 мес от операции составил 33,3 % и 100 % соответственно (рисунок). Общая (ОВ) 2-летняя выживаемость в нашем исследовании составила 57,1 %.



Риск развития локального рецидива в зависимости от радикальности операции (R0-резекция против R1/R2), IV стадия

Risk of developing local relapse depending on the radicality of the operation (R0-resection vs. R1/R2), stage IV

Обсуждение

Хирургическое вмешательство является методом выбора при лечении локализованного и местно-распространенного АКР, от радикальности которого зависит прогноз заболевания. Однако в случае диссеминированного АКР до сих пор нет единой тактики в отношении показаний к хирургической операции и ее объему, а также к удалению отдаленных метастазов. Решения часто принимаются индивидуально в зависимости от объема первичной опухоли, степени инвазии в соседние органы, количества очагов метастатического поражения, наличия гормональной активности, прежде всего, гиперпродукции глюкокортикоидов. Как правило, от операции воздерживаются в случаях множественных метастазов в пределах одно-

го органа или при поражении нескольких областей. В подобных случаях рекомендуют проведение ХТ и/или лучевой терапии, которые могут рассматриваться как паллиативное лечение, способное продлить жизнь больным и лучше контролировать избыточную секрецию гормонов опухолью. Опубликованный в 2013 г. анализ лечения 97 пациентов с АКР IV стадии показал, что годовичная и 5-летняя ОВ пациентов после проведения хирургического вмешательства составили 54 % и 27,6 % соответственно. Тогда как только 16 % больных с диссеминированной опухолью, не получивших хирургического этапа лечения, пережили 1 год ($p < 0,01$). Проведение регионарной лимфодиссекции в этой группе пациентов было связано с улучшением ОВ при однофакторном анализе [7]. К сожалению, авторы не представили данные о соматическом и гормональном статусах больных в группах, объеме метастатического поражения среди прооперированных пациентов и детей, которым операция не была выполнена, а также о характере рецидива заболевания. В другом ретроспективном исследовании, включающем 23 пациента с IV стадией АКР, не было выявлено значимых различий в продолжительности жизни между группами больных с хирургическим вмешательством и без такового [8]. В. Allolio et al. также не выявили достоверного влияния резекции первичной опухоли на продолжительность жизни пациентов с IV стадией АКР и подчеркнули роль митотана в качестве 1-й линии терапии у этих больных [2].

В нашей работе было выявлено достоверное снижение частоты локальных рецидивов у микроскопически радикально прооперированных пациентов, что положительно сказалось на сроках прогрессирования, по сравнению с больными, прооперированными нерадикально (10 мес против 5,6 мес, $p = 0,025$). Радикальное удаление первичной опухоли у больных с единичными метастазами позволило эффективнее контролировать синдромы патологической гиперпродукции гормонов, включая синдром Кушинга, что положительно сказалось на течении послеоперационного периода и оказало позитивное влияние на результаты проводимой заместительной терапии, улучшив качество жизни пациентов. Однако радикальность операции не оказала влияния на исход заболевания и все больные спрессировали в течение первых 12 мес от операции. Полученные данные полностью совпадают с опубликованными ранее [6, 7, 9].

Митотан остается единственным лекарством, одобренным Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) и Европейским исполнительным агентством по медицине (EMA) для лечения метастатического АКР. Однако при проведении монотерапии митотаном уровень объективных ответов составляет в лучшем случае 24 % [10]. В связи с этим активно изучается возможность проведения интенсивной ХТ у этого контингента пациентов, и разрабатываются эффективные схемы ее применения. Схема, включающая этопозид, док-

сорубицин и цисплатин в комбинации с митотаном (EDP-M), является наиболее перспективной. В проспективном многоцентровом исследовании II фазы с применением схемы EDP-M у 72 пациентов с АКР, которым не удалось провести радикальную операцию, отмечено 48,6 % положительных ответов (14 % полных и 86 % частичных ответов). Кроме того, радикальная хирургическая резекция резидуальной болезни стала возможной у 10 из 72 пациентов после 3–5 курсов ХТ, что привело к увеличению продолжительности жизни в этой группе больных [9]. Преимущество терапии EDP-M подтверждено по результатам первого международного рандомизированного исследования по лечению местно-распространенной и метастатической адренокортикальной карциномы (FIRM-ACT). В исследование были включены 304 пациента с метастатическим АКР, в нем проводилось сравнение курсов EDP-M с комбинацией митотан-стрептозотин (Sz-M) в качестве лечения 1-й или 2-й линий [11]. Было показано, что EDP-M связан с лучшей выживаемостью без прогрессирования и частотой объективного ответа по сравнению с Sz-M (5,0 мес против 2,1 мес, 23,2 % против 9,2 % соответственно).

В педиатрической практике Детская онкологическая группа (COG) в исследовании ARAR 0332 также изучала роль расширенной резекции АКР с лимфодиссекцией и последующим проведением 8 курсов EDP-M в выживаемости больных с метастатическим АКР [12]. Пятилетняя ОВ и безрецидивная выживаемость в этом исследовании, включающем 14 пациентов, составили 15,6 % и 7,1 % соответственно. Около трети больных не закончили программное лечение в связи с ПЗ или токсичностью терапии.

Наши данные также указывают на возможность достоверно увеличить период жизни пациентов с метастатическим АКР после хирургической резекции на

фоне проведения ХТ. Так, продолжительность жизни от постановки диагноза в группе больных, получивших 2 курса EDP-M и более, составила 24,9 (10,4–33,9) мес против 14,4 (11,4–17,7) мес в группе больных, не получивших ХТ или получивших 1 курс EDP-M ($p = 0,02$). При этом, как было отмечено выше, проведение только хирургического вмешательства и терапии митотаном не влияет на долгосрочную выживаемость, а общие результаты лечения в группе диссеминированных пациентов остаются неудовлетворительными. Аналогичные данные получены группой исследователей из Бразилии, которые проанализировали результаты комбинированной терапии 10 детей с АКР IV стадии. Пятилетняя ОВ составила 0 %, как и среди больных проанализированной нами группы [13].

Заключение

Таким образом, при планировании оперативного вмешательства при IV стадии АКР необходимо учитывать потенциальную резектабельность первичной опухоли, объем и распространенность метастатического компонента, наличие гиперсекреции гормонов, прежде всего, глюкокортикоидного ряда, скорость прогрессирования опухоли, а также опыт хирурга и наличие четкой последующей адъювантной программы лечения. Проведение терапии EDP-M кажется целесообразным и достоверно увеличивает продолжительность жизни детей и подростков с АКР IV стадии. При получении положительного ответа опухоли на фоне проведения ХТ с митотаном возможно проведение метастазэктомии, что в ряде случаев удлиняет безрецидивный интервал. Однако долгосрочный прогноз пациентов с метастатической формой АКР (как детей, так и взрослых) остается крайне плохим, несмотря на все применяемые способы лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Schulick R.D., Brennan M.F. Long-term survival after complete resection and repeat resection in patients with adrenocortical carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 1999;6:719–26. doi: 10.1007/s10434-999-0719-7.
- Allolio B., Hahner S., Weismann D., Fassnacht M. Management of adrenocortical carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004;60:273–87. doi: 10.1046/j.1365-2265.2003.01881.x.
- Icard P., Goudet P., Charpenay C., Andreassian B., Carnaille B., Chapuis Y., Cougard P., Henry J.F., Proye C. Adrenocortical carcinomas: surgical trends and results of a 253-patient series from the French Association of Endocrine Surgeons study group. *World J Surg.* 2001;25(7):891–7. doi: 10.1007/s00268-001-0047-y.
- Lughezzani G., Sun M., Perrotte P., Jeldres C., Alasker A., Isbarn H., Budäus L., Shariat S.F., Guazzoni G., Montorsi F., Karakiewicz P.I. 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;46(4):713–9. doi: 10.1016/j.ejca.2009.12.007.
- Kerkhofs T.M., Verhoeven R.H., Van der Zwan J.M., Dieleman J., Kerstens M.N., Links T.P., Van de Poll-Franse L.V., Haak H.R. Adrenocortical carcinoma: a population-based study on incidence and survival in the Netherlands since 1993. *Eur J Cancer.* 2013;49(11):2579–86. doi: 10.1016/j.ejca.2013.02.034.
- Kostiainen I., Hakaste L., Kejo P., Parviainen H., Laine T., Löyttyniemi E., Pennanen M., Arola J., Haglund C., Heiskanen I., Schalin-Jäntti C. Adrenocortical carcinoma: presentation and outcome of a contemporary patient series. *Endocrine.* 2019;65(1):166–74. doi: 10.1007/s12020-019-01918-9.
- Tran T., Liou D., Menon V., Nissen N. Surgical management of advanced adrenocortical carcinoma: a 21-year population-based analysis. *Am Surg.* 2013;79(10):1115–8. doi: 10.1177/000313481307901033.
- Dong D., Li H., Yan W., Ji Z., Mao Q. Surgical management and clinical prognosis of adrenocortical carcinoma. *Urol Int.* 2012;88(4):400–4. doi: 10.1159/000336134.
- Berruti A., Terzolo M., Sperone P., Pia A., Casa S.D., Gross D.J., Carnaghi C., Casali P., Porpiglia F., Mantero F., Reimondo G., Angeli A., Dogliotti L. Etoposide, doxorubicin and cisplatin plus mitotane in the treatment of advanced adrenocortical carcinoma: a large prospective phase II trial. *Endocr Relat Cancer.* 2005;12:657–66. doi: 10.1677/erc.1.01025.
- De Francia S., Ardito A., Daffara F., Zaggia B., Germano A., Berruti A., Di Carlo F. Mitotane treatment for adrenocortical carcinoma: an overview. *Minerva Endocrinol.* 2012;37(1):9–23. PMID: 22382612.
- Fassnacht M., Terzolo M., Allolio B., Baudin E., Haak H., Berruti A., Welin S., Schade-Brittinger C., Lacroix A., Jarzab B., Sorbye H., Torpy D.J., Stepan V., Shteingart D.E., Arlt W., Kroiss M., Lebouilleux S., Sperone P., Sundin A., Hermsen I., Hahner S., Willenberg H.S., Tabarin A., Quinkler M., de la Fouchardière C., Schlumberger M., Mantero F., Weismann D., Beuschlein F., Gelderblom H., Wilmink H., Sender M., Ederly M., Kenn W., Fojo T., Müller H.-H., Skogseid B.; FIRM-ACT Study Group. Combination chemotherapy in advanced adrenocortical carcinoma. *N Engl J Med.* 2012;366(23):2189–97. doi: 10.1056/NEJMoa1200966.
- Galindo C.R., Krailo M., Pinto E., Pashankar F., Weldon K., 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 pediatric adrenocortical carcinoma with surgery, retroperitoneal lymph node dissection, and chemotherapy: The Children's Oncology Group ARAR0332 Protocol. *J Clin Oncol.* 2021;39(22):2463–73. doi: 10.1200/JCO.20.02871.
- Tucci S. Jr, Martins A.C., Suaid H.J., Cologna A.J., Reis R.B. The impact of tumor stage on prognosis in children with adrenocortical carcinoma. *J Urol.* 2005;174(6):2338–42. doi: 10.1097/01.ju.0000180645.89054.fd.

Статья поступила в редакцию: 01.10.2021. Принята в печать: 05.12.2021.
Article was received by the editorial staff: 01.10.2021. Accepted for publication: 05.12.2021.