ПРОЕКТ РОССИЙСКИХ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ АДРЕНОКОРТИКАЛЬНОГО РАКА

Составление первичного текста проекта:
академик РАМН Мельниченко Г.А.[1], член-корр. РАМН Стилиди И.С.[2], проф., доктор мед. наук Горбунова В.А.[2], проф., доктор мед. наук Алексеев Б.Я.[3], доктор мед. наук Бельцевич Д.Г.[1], Райхман А.О.[4],проф., доктор мед. наук Кузнецов Н.С.[1], канд. мед. наук Жуков Н.В.[3,5], доктор мед. наук Бохян В.Ю.[2]

[1]ФГБУ "Эндокринологический научный центр" МЗ РФ
[2]ФГБУ "Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина" РАМН
[3]ФГБУ "Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А.Герцена" МЗ РФ
[4]ГБОУ ВПО "Первый Московский Государственный Университет им И.М. Сеченова" МЗ РФ
[5]ФГБУ ФНКЦ Детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д.Рогачева МЗ РФ

Определение гормональной активности и злокачественного потенциала – актуальнейший вопрос диагностики и выбора лечебной тактики при опухолях надпочечников. Адренокортикальный рак (АКР) – достаточно редкое заболевание, которое характеризуется плохими прогностическими показателями. Встречаемость АКР - 0,5–2 случая на миллион населения, в структуре инциденталом надпочечников не более чем в 2–4% наблюдений. Для широкого обсуждения предлагается проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению АКР, предназначенный для онкологов, хирургов, эндокринологов, специалистов по лучевой диагностике, патоморфологов и др.

Ключевые слова: опухоли надпочечника, адренокортикальный рак, рак коры надпочечника, феохромоцитома, параганглиома, гиперкортицизм, митотан.

DRAFT OF RUSSIAN GUIDELINES OF DIAGNOSIS AND TREATMENT OF ADRENAL CORTICAL CANCER

Text creation group:
academician of Russian Academy of Medical Sciences Melnichenko G.A.[1], associate of Russian Academy of Medical Sciences Stilidi I.S.[2], MD, prof. Alexeev B.Ya.[3], MD Beltsevich D.G.[1], Raykhman A.O.[4], MD, prof. Kuznetsov N.S.[1], Cand. Med. Sci. Zhukov N.V.[3,5], MD Bokhyan V.Yu.[2]

[1]Endocrinol Res Ctr
[2]Blokhin RCRC RAMS SR Inst Pediat Oncol & Hematol
[3]Hertsen Federal Medical Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation
[4]I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
[5]he in the FSCC PHOI n.a. Dmitry Rogachev

Statement of hormonal activity and potential malignancy are the most important issues of diagnosis and selection of appropriate treatment way for patients with adrenal tumors. Adrenal cortical carcinoma (ACC) is rare disease with poor prognosis. Incidience of ACC is about 0.5–2per million, and no more then 2–4% among adrenal tumors. This draft of guidelines of diagnosis and treatment of ACC is offered to common discussion among wide round of specialists.

Key words: adrenal tumors, adrenal cortical cancer, pheochromocytoma, paraganglioma, hypercortysolism, mitotane.

СОКРАЩЕНИЯ (в алфавитном порядке):
АГ – артериальная гипертензия
АКР – адренокортикальный рак
АКТГ– адренокортикотропный гормон
АРС – альдостерон-ренинновое соотношение
ДЛТ – дистанционная лучевая терапия
ИГХ – иммуногистохимия
КТ– компьютерная томография
МРТ – магнитно-резонансная томография
МЭН– синдром множественных эндокринных неоплазий
ПГА –первичный гиперальдостеронизм
ПЭТ-18ФДГ – позитронно-эмиссионная томография с 18-фтордезоксиглюкозой
СИК –синдром Иценко-Кушинга
ТТГ– тиреотропный гормон
SUV(standartised uptake value) –накопительный критерий при ПЭТ-18FDG
HU (единицы Хаунсфилда) – денситометрические показатели при проведении КТ

Общие положения:

- Клинические рекомендации направлены на улучшение результатов диагностики и лечения пациентов с адренокортикальным раком.
- Клинические рекомендации не рассматривают абсолютно всех аспектов проблемы и возможных исключений из правил
- Клинические рекомендации не могут гарантировать определенный результат, и при этом они не устанавливают стандарты ведения больных.
- Клинические рекомендации не предназначены для лечения конкретного пациента. Решения о ведении больного должны основываться на обследовании каждого пациента с учетом индивидуальных обстоятельств.

Градация уровня доказательности рекомендаций.

Уровень	Определение
A	Настоятельно рекомендуется. Высокий уровень доказательности того, что выполнение может в значительной мере может улучшить состояние здоровья. Доказательство включает результаты, полученные в ходе хорошо спланированных клинических исследованиях с качественным дизайном, проводимых на репрезентативной популяции.
B	Рекомендуется. Выполнение может в значительной мере улучшить состояние здоровья. Уровень доказательности ограничен количеством, качеством, согласованностью отдельных исследований, возможностью внедрения в рутинную практику, или косвенным происхождением данных.
C	Рекомендуется. Рекомендация основана на мнении экспертов.
D	Не рекомендуется. Рекомендации основаны на данных о том, что выполнение не приведет к улучшению состояния здоровья или же вред от применения будет превосходить выгоду.
E	Ни за, ни против. Нет достаточного количества доказательств ни за, ни против использования рекомендации, либо доказательства низкого качества, либо данные противоречивы. В результате не определено соотношение пользы и вреда от применения.

Введение

Адренокортикальный рак (АКР) – редкое заболевание, характеризующееся поздним сроком выявления, агрессивностью клинического течения и до настоящего момента неблагоприятным лечебным прогнозом. АКР может быть гормонально-активным, являясь причиной субклинического или манифестного синдрома Иценко–Кушинга (СИК) и/или вирильного синдрома, или может быть случайно выявленной гормонально-неактивной опухолью надпочечника.

Редкость АКР обусловливает объективные трудности из-за отсутствия адекватных проспективных исследований и достаточного опыта лечения вне специализированных учреждений, концентрирующих этих больных. Однако за рубежом в течение последних 30–40 лет проведены достаточно масштабные как проспективные, так и ретроспективные исследования, часть из которых включает в себя до 500 пациентов. К сожалению, в России исследований с подобным числом пациентов не проводилось. В связи с этим настоящие рекомендации, в основном, опираются на доказательную базу и экспертное мнение зарубежных исследователей. Европейское общество онкологов в 2012 году приняло клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных поражений надпочечника [1] (A. Berruti, E. Baudin, H. Gelderblom, H. R. etal. – Adrenal cancer: ESMO (European Society for Medical Oncology) Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. – Annals of Oncology 2012 vol. 23 – p.131–138). Также, не менее значимыми являются руководства, разработанные NCCN, крупнейшим мировым альянсом ведущих центров по изучению и разработке алгоритмов диагностики и лечения раковых заболеваний[2] (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Neuroendocrine tumor, Version 1.2014). Предлагаемые клинические реко-

мендации на настоящий момент являются основными согласительными документами, регулирующими положения практической деятельности врачей при АКР.

Диагностические и лечебные опции в отношении пациентов с АКР требуют мультидисциплинарного подхода, наиболее заинтересованными специалистами являются онкологи, хирурги, эндокринологи, специалисты по лучевой диагностике и патоморфологи.

Эпидемиология

Ежегодное выявление АКР - 0,5–2 случая на миллион населения - в структуре онкологической смертности составляет 0,04–0,2% [3]. Эпидемиологические данные по Российской Федерации оценить крайне затруднительно, так как онкологическая отчетность отдельно по АКР не формируется, регистр отсутствует.

Этиология

Описаны несколько наследственных синдромов, известным компонентом которых является АКР. В рамках всех синдромов отмечается низкая фенотипическая пенетрантность АКР, в связи с чем проследить наследственный характер заболевания анамнестически достаточно сложно.

Синдром Ли-Фраумени (Li-Fraumeni) связан с инактивирующей мутацией в TP53-гене-супрессоре опухолевого роста, характеризуется развитием сарком мягких тканей, рака молочной железы, новообразований головного мозга и АКР. Интересно, что мутации в TP53 являются причиной высокой заболеваемости АКР в Южной Бразилии, потому что у не имеющих родственной связи пациентов этого региона, определяется R337H мутация в TP53. АКР – также компонент синдрома Беквита–Вайдемана (Beckwith–Wiedemann), который проявляется макроглоссией, дефектами брюшной стенки (эмбриональная пупочная грыжа), гемигипертрофией, нефро-, гепатобластомой. На генетическом уровне этот синдром вызван изменениями в 11p15, генетическое местоположение включает IGF-2, H19 и CDKN1C (p57Kip2) гены.

АКР может выявляться в составе синдрома Гарднера (аденоматозный полипоз кишки), который вызван мутацией APC-гена-супрессора опухолевого роста (APC – от adenomatosis polyposis coli). При генетическом исследовании опухолей надпочечников у больных с синдромом Гарднера выявляется делеция нормальной APC-аллели в хромосомах опухоли. Синдром МЭН 1 типа ранее связывали с доброкачественными, гормонально-неактивными опухолями надпочечников, которые отмечались в 20–40% наблюдений МЭН1. Недавние исследования показали, что при синдроме МЭН 1 типа гормонально-активный АКР так же не является редкостью [4].

Проанализированы ДНК надпочечниковых опухолей при спорадическом АКР в участках 17p (содержащем TP53-ген) и в 11p15 (содержащим IGF-2/CDKN1C) [5]. Полученные результаты сравнили с морфологическим типом опухолей. Выявлено, что делеция в 17p и структурная перестановка 11p15 (и, как результат – повышенная экспрессия IGF-2) была облигатно связаны со злокачественной структурой опухоли. Предложено использовать этот тест при дифференцировании доброкачественных и злокачественных опухолей надпочечника.

Диагностика

Осуществляется в случае выявления опухоли надпочечника. В связи с этим диагностика АКР рассматривается в рамках дифференциального диагноза с другими опухолями надпочечников, наиболее часто выявляемыми случайно.

Термин “инциденталома” надпочечника является собирательным, включая разнообразную по морфологии группу опухолей более 1 см в диаметре, случайно выявленных при радиологическом обследовании [6]. Выявленное образование может:

- оказаться как гормонально-неактивным, так и активно производить различные гормоны;
- исходить из различных зон надпочечника или иметь неспецифичную органную принадлежность;
- быть злокачественным или доброкачественным.

Диагностика гормональной активности

РЕКОМЕНДАЦИЯ 1. При выявлении опухоли надпочечника размером более 1 см в первую очередь рекомендовано исключить или подтвердить гормональную активность образования, которая может проявляться гиперкатехоламинемией, АКТГ-независимым гиперкортицизмом, первичным гиперальдостеронизмом. Уровень А.

Комментарий. По данным сводной аутопсийной статистики распространенность случайно выявленных опухолей надпочечника составляет в среднем 6%. По данным КТ “случайные” образования надпочечника выявляются приблизительно у 4% обследованных пациентов [7]. В возрасте до 30 лет инциденталома встречается приблизительно у 0,2% обследованных, но в группе пациентов старше 70 лет частота возрастает до 7%.

Представления о частоте выявления АКР при инциденталомах пересмотрена в связи с расширением клинической базы исследований и требованиями к характеру и дизайну эпидемиологических исследований. Так, по данным W.F. Young и соавт. 2007 [8], частота АКР оценивалась чуть более 4%. Позднее, межклинический анализ [9] большого числа пациентов продемонстрировал распространенность АКР среди инциденталом не более 1,9%.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 2. Исследование гормональной активности опухоли надпочечника строго регламентировано, и его результаты должны учитываться при планировании предоперационной подготовки, объема операции, последующего наблюдения за больным. Уровень А.

Комментарий. Отсутствие любых клинических проявлений и манифестных признаков гормональной активности является, к сожалению, недостаточно известной, но довольно распространенной “ловушкой”.

В связи с увеличивающейся распространенностью и доступностью методов топической диагностики, начиная с двух последних декад прошлого века, отмечается увеличение числа инциденталом надпочечника. Это, в свою очередь, привело к увеличению удельного веса клинически «немых» феохромоцитом с 10 до 40–45%. При случайно выявленных опухолях частота встречаемости феохромоцитом оценивается в 5–6%, при этом клинически “немые” формы составляют подавляющее большинство. Достаточно часто выявляется феномен субклинического гиперкортицизма – 8–12% наблюдений среди инциденталом [10, 11].

Иногда встречается обратная ситуация - яркая клиническая картина гиперпродукции определенного гормона нацеливает врача на "очевидный" диагноз, казалось бы, не требующий тщательной гормональной диагностики. Зачастую морфологически опухоль имеет иную природу, отличную от "очевидного" диагноза. Так, в литературе неоднократно описаны феохромоцитомы, проявляющиеся не только гиперкатехоламинемией, но и эктопированной продукцией кортикотропина, проявляющегося «большими» признаками гиперкортицизма [12–14].

Описаны протекающие с классическими гипертензивными кризами "феохромоцитомы", которые оказываются гормонально-неактивными аденомами коры надпочечника, или, что гораздо хуже, - АКР [15].

РЕКОМЕНДАЦИЯ 3. Недооценка наличия гиперкортицизма (манифестного или субклинического) связана с высоким риском развития острой надпочечниковой недостаточности в послеоперационном периоде.Всем пациентам с выявленной опухолью надпочечника рекомендовано определение кортизола в ранние утренние часы на фоне подавляющего теста с 1 мг дексаметазона. При отсутствии физиологического подавления уровня кортизола в качестве подтверждающего теста предлагается использовать определение адренокортикотропного гормона в утренние часы. Уровень А.

Комментарий. Существующие международные клинические рекомендации в отношении диагностики гиперкортицизма имеют достаточную доказательную базу [16].

Пациенты с инциденталомой надпочечника редко имеют развернутую клиническую картину гиперкортицизма, однако биохимические признаки гиперкортицизма отмечаются примерно у 10% больных.

У здоровых лиц назначение супрафизиологической дозы глюкокортикоидов проявляется подавлением адренокортикотропного гормона (АКТГ) и синтеза кортизола. При назначении низких доз синтетического глюкокортикоида дексаметазона при синдроме эндогенного гиперкортицизма любого генеза этого подавления не происходит [17]. Ночной тест достаточно прост и выполним в амбулаторных условиях: 1 мг дексаметазона принимается между 23 и 24 часами, кортизол измеряется в крови, взятой следующим утром между 8 и 9 часами. Более высокие дозы (1,5 или 2 мг) не улучшают точность теста [18].

В качестве диагностического критерия с высокой отрицательной прогнозирующей ценностью в отношении субклинического гиперкортицизма предложено считать подавление утреннего кортизола менее 50 нмоль/л (чувствительность более 95%).

При инциденталомах надпочечников определение суточного кортизола мочи обладает меньшей чувствительностью в сравнении с дексаметазоновым тестом и ночным сывороточным кортизолом [19, 20]. Однако специфичность подавляющего теста при уровне cut-off менее 50 нмоль/л не превышает 80%. Для уменьшения числа ложноположительных результатов в качестве верифицирующего теста рекомендовано определение в утренние часы уровня АКТГ. Подавленный уровень АКТГ подтверждает диагноз синдрома Иценко-Кушинга у пациентов с опухолями надпочечников [21]. Измерение АКТГ не является методом первичной диагностики, однако может служить подтверждающим признаком субклинических проявлений гиперкортицизма в этой группе больных.

Показания к операции, опирающиеся исключительно на диагноз субклинического гиперкортицизма при доброкачественных опухолях надпочечника дискутируются. "ЗА" операцию – молодой возраст больного, возможное отрицательное влияние субклинического гиперкортицизма на предсуществующие у больного артериальную гипертензию, остеопороз, нарушение углеводного обмена, ожирение. "ПРОТИВ"– пожилой возраст, отсутствие заболеваний, в генезе которых может участвовать гиперкортицизм, развитие послеоперационной надпочечниковой недостаточности [16].

Возникновение послеоперационной острой надпочечниковой недостаточности является основной причиной, из-за которой диагностика субклинического гиперкортицизма является строго обязательной. Клинические проявления (отсутствие аппетита, слабость, тошнота, умеренная гипотония, вздутие живота, вечерние гектические подъемы температуры) являются неспецифическими для послеоперационного периода и часто мимикрируют под другие осложнения (кровотечение, интоксикация, острый инфаркт миокарда и т.д.). Несвоевременно распознанные и некупированные, эти клинические проявления могут привести к летальному исходу [22].

Опухоль коры надпочечника, автономно продуцирующая кортизол, является причиной атрофии коры контрлатерального надпочечника. Если при манифестном синдроме Иценко–Кушинга можно оценить продолжительность гиперкортизолизма по давности клинических проявлений, то при субклинических формах длительность гиперкортицизма неизвестна. При длительном течении гиперкортицизма возможна необратимая атрофия коры, требующая длительной, возможно, пожизненной заместительной терапии [23].

РЕКОМЕНДАЦИЯ 4. Недооценка наличия катехоламин-секретирующей опухоли связана с высоким риском периоперационного развития высокоамплитудных гипертензивных кризов, отека легких, фатальных аритмий, синдрома "неуправляемой гемодинамики" и внезапной сердечной смерти. Всем пациентам с выявленной опухолью надпочечника рекомендовано определение (нор)метанефрина в суточной моче или плазме. Уровень А.

Комментарий. Даже если клиническое течение феохромоцитомы было "бессимптомным", высокий уровень циркулирующих катехоламинов во время операции приводит к гипертензивным кризам, аритмиям, синдрому "неуправляемой гемодинамики" [24]. Под последним понятием подразумевается резкое учащение гипертензивных высокоамплитудных кризов с усугубляющейся некурабельной гипотонией в межприступном периоде.

К серьезным лечебным ошибкам приводит недооценка гиповолемического синдрома у больных с феохромоцитомой. При снижении объема циркулирующей жидкости и выраженной вазоконстрикции определяемое на периферии АД будет значительно ниже, чем при нормоволемии. Отсутствие высокого артериального давления на периферии сопровождается гипертензией в центральных сосудах [25].

С другой стороны, длительное бессимптомное течение может быть объяснено внутриопухолевым метилированием активных фракций катехоламинов опухолевым ферментом катехоламин-О-метил-трансферазой (КОМТ). Однако, интраоперационно, при механическом давлении на опухоль (при пневмоперитонеуме, манипуляциях) или при фармакологической провокации интраоперацион-

ный выброс активных фракций может обуславливать дебютную симптоматику феохромоцитомы. В связи с этим всем пациентам с биохимически подтвержденной феохромоцитомой и параганглиимой необходимо проводить предоперационную подготовку, целью которой является нивелирование воздействия циркулирующих катехоламинов на адренорецепторы [26–28].

РЕКОМЕНДАЦИЯ 5. При наличии у больного с опухолью надпочечника артериальной гипертензии рекомендовано определение соотношения между уровнем альдостерона и активностью ренина плазмы для исключения первичного гиперальдостеронизма. Уровень В.

Комментарий. Изолированная автономная гиперпродукция альдостерона при АКР встречается крайне редко. Альдостерон-продуцирующие опухоли морфологически выглядят как светлоклеточные аденомы небольших размеров [8]. Тестом первичной диагностики является оценка альдостерон-ренинового соотношение (АРС). При подозрении на первичный гиперальдостеронизм (ПГА) по результатам АРС необходимо проведение одного из подтверждающих методов. Алгоритм обследования при ПГА подробно изложен в клинических рекомендациях по диагностике и лечению данной нозологии [29,30].

РЕКОМЕНДАЦИЯ 6. При клиническом подозрении на изолированную или сочетанную (с гиперкортицизмом) опухолевую гиперпродукцию половых гормонов рекомендована лабораторная верификация гормонального статуса. Уровень В.

Комментарий. Клинические проявления в разных возрастных группах несколько отличаются. Около 40% взрослых с АКР имеют гормонально-неактивную опухоль, обнаруженную случайно или в результате диагностики экстраадреналовых заболеваний. У 60% взрослых опухоли гормонально активны. Синдром смешанной гормональной продукции (гиперкортицизм и вирилизация) отмечается у 30–40%, изолированный синдром Иценко-Кушинга - у 25–35%, а изолированная гиперпродукция андрогенов - у 20% больных. Изолированные эстроген- и альдостеронпродуцирующие опухоли являются редкостью - составляют менее 2%. Повышенная продукция альдостерона отмечается несколько чаще в рамках смешанной гормональной продукции.

У детей гормональная активность АКР выявляется чаще, чем у взрослых и составляет 87–95%. Большинство опухолей изолированно секретирует кортизол (55%) или андрогены в комбинации с кортизолом (30%). Другие варианты гормональной активности в детском возрасте можно считать казуистическими.

ТОПИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА

РЕКОМЕНДАЦИЯ 7. Для диагностики злокачественного потенциала опухоли рекомендована оценка количественных денситометрических показателей при трехфазной КТ:

- плотность тканевого компонента до контрастирования (нативная);
- плотность в тканевую фазу контрастирования (артериальная и венозная фазы);
- плотность в отсроченную (через 10 мин. после введения контраста) фазу контрастирования (фаза вымывания).

При получении высокоплотных КТ-значений в нативную фазу, задержки контраста в отсроченной фазе злокачественный потенциал опухоли должен оцениваться как высокий. Уровень В.

Комментарий. Основным критерием при формировании показаний к операции долгое время являлся размер новообразования, что приводило, с одной стороны, к большому числу необоснованных вмешательств при опухолях более 3–4 см, с другой стороны – к недооценке злокачественного потенциала образований малого размера при метастатических поражениях и АКР. При изучении итальянского регистра [31, 32] лишь 25% опухолей надпочечников более 4 см оказались злокачественными. Одновременно авторы привели данные, что среди больных АКР опухоли менее 6 см составляли около 10% наблюдений; с другой стороны, среди всех опухолей надпочечника более 6 см в диаметре АКР составил только 20% (!). В более поздних исследованиях, при введении денситометрических критериев злокачественности опухоли, удалось оптимизировать показания к оперативному лечению не только на основании размеров опухоли. В настоящий момент основное внимание в диагностике АКР сконцентрировано на количественных показателях трехфазной КТ.

КТ-семиотика инциденталом надпочечника оценивается в результате определения плотности жировых и нежировых структур в неконтрастную фазу (жировые структуры имеют пониженную плотность). Богатые липидами ткани характерны для доброкачественных аденом коры надпочечника. Однако около 25% доброкачественных аденом могут не иметь низкой «неконтрастной» плотности. При исследовании КТ-плотности на разных фазах выведения контраста получены данные, что аденомы коры надпочечника быстро снижают показатели плотности (через 10 мин. после введения контраста, т.н. показатель “wash-out”, более чем на 50%), в то время как другие образования надпочечников имеют тенденцию к задержке контрастного вещества. Измерение этого показателя имеет близкую к абсолютным значениям диагностическую ценность при дифференциальном диагнозе аденом, с одной стороны, от феохромоцитомы, АКР и метастатической карциномы - с другой.

Низкая (менее 10–15 HU) нативная плотность тканевого компонента при КТ или быстрое снижение интенсивности сигнала после внутривенного контрастирования абсолютно нехарактерны для АКР, метастазов и феохромоцитомы. Дифференциальный диагноз с феохромоцитомой осуществляется на основании биохимического исследования (нор)метанефрина.

МРТ и УЗИ обладают высокой чувствительностью в выявлении опухолей надпочечников, однако специфичность методов значительно ниже в связи с отсутствием четких количественных денситометрических показателей. Дополнительным существенным преимуществом КТ является возможность оценки критерия плотности опухоли в фазу вымывания (wash-out).

Метастатическое поражение должно быть исключено/подтверждено в первую очередь у больных с анамнезом онкологического заболевания. Также, вероятность метастатического поражения рассматривается при двустороннем поражении надпочечников, особенно при отсутствии явлений гормональной активности, при наличии КТ-признаков, характерных для метастазов. Пациенты с подобными поражениями должны проходить онкологи-

ческое обследование для исключения распространенного опухолевого процесса (в первую очередь рака легкого, желудка, колоректального рака).

РЕКОМЕНДАЦИЯ 8. При небольших размерах опухоли (до 4 см) в качестве верифицирующего метода предлагается выполнение ПЭТ18ФДГ. Высокая метаболическая активность (SUV более 3) является критерием, позволяющим с высокой степенью вероятности предполагать злокачественную природу опухоли. Уровень В.

В случае подозрения на АКР или метастазы при КТ-плотных образованиях малого размера (например, до 4 см) рекомендовано проведение ПЭТ с 18 ФДГ, так как метод позволяет определить не только насыщенность опухолевых липидов, но и метаболическую активность образования. Если определяемый при ПЭТ-18 ФДГ накопительный критерий SUV (standartised uptake value) более 3, то вероятность злокачественного поражения приближается к абсолютным значениям [33–37].

РЕКОМЕНДАЦИЯ 9. В дифференциальном диагнозе органоспецифичных опухолей надпочечника пункционная биопсия не имеет доказанных преимуществ, ассоциируется с низкой чувствительностью, специфичностью и высокой вероятностью осложнений. Уровень D.

Пункционная биопсия при опухоли надпочечника может выполняться при подозрении на его метастатическое поражение. Уровень С.

Комментарий. Известный онкологический принцип необходимости морфологической предоперационной верификации опухоли в варианте с надпочечниковыми опухолями был поставлен под сомнение в результате ряда исследований [38, 39].

Тотальное выполнение пункционной биопсии опухолей надпочечников не только не продемонстрировало улучшения результатов дифференциальной диагностики инциденталом, а, напротив, привело к росту осложнений и подтолкнуло к ложноположительным и ложноотрицательным заключениям. В настоящий момент пункция целесообразна лишь при подозрении на метастатическое поражение надпочечников, где чувствительность цитологического исследования составляет 80–86%. Также, пункционная биопсия показана при подозрении на неходжкинскую лимфому с изолированным поражением надпочечников. Заболевание встречается крайне редко, характеризуется двусторонним инфильтративным поражением надпочечников, быстрым темпом роста опухоли, а также косвенными признаками, позволяющими подозревать лимфому, такими как выраженные явления общей интоксикации, повышение лактат-дегидрогеназы в сыворотке крови и т.д. При других вариантах надпочечниковых опухолей диагностическая ценность предоперационной пункционной биопсии неудовлетворительна (чувствительность не превышает 65%) [40].

Попытки верификации диагноза феохромоцитомы с помощью цитологического исследования датируются периодом, когда отсутствовала возможность качественной диагностики опухолевой гиперкатехоламинемии [41, 42].

В настоящий момент пункционная биопсия для диагностики феохромоцитомы не рекомендована [43].

При метастатическом поражении чувствительность пункционной биопсии уступает ПЭТ 18 ФДГ, однако, с экономической точки зрения, цитологический метод более доступен.

Крайне интересна работа W. Saeger и соавт. [44], в которой оценивается диагностическая ценность толстоигольной кор-биопсии, произведенной ex vivo удаленных опухолей надпочечников. Произведено 220 биопсий, кроме морфологической балльной оценки проводилось иммуногистохимическое исследование. Важнейшим результатом является отсутствие ложноотрицательных заключений при злокачественных опухолях (22 АКР и 15 метастатических поражений). Однако целесообразность, безопасность и воспроизводимость толстоигольной биопсии при инциденталомах надпочечника in vivo должны быть оценены в рамках дальнейших мультицентровых исследований.

СТАДИРОВАНИЕ АКР

РЕКОМЕНДАЦИЯ 10. Для определения лечебной тактики при АКР рекомендовано тщательное топическое обследование в отношении возможных метастазов, опухолевых тромбов и местного распространения опухоли. Уровень А.

Комментарий. 80% взрослых больных на момент выявления имеют размер опухоли не менее 10 см, у 30–40% пациентов предоперационно выявляются метастазы [45,46]. Вероятность наличия отдаленных метастазов при опухолях более 10 см по данным послеоперационного наблюдения составляет более 80(!)%.

Опухолевое стадирование АКР может осуществляться по системе TNM (T – tumor (опухоль), N – node (лимфатические узлы), M – metastasis (метастазирование)) в соответствии с классификацией AJCC (American Joint Commission on Cancer)/UICC (International Union Against Cancer). Клинически более адаптированной и современной представляется классификация по ENSAT (European Network for the Study of Adrenal Tumors) – европейской рабочей группы по изучению опухолей надпочечников [47, 48].

Таблица 1

Соотношение стадирования АКР между TNM и ENSAT

ENSAT	TNM	Определение
I	(I) T1N0M0	Размер <5 см
II	(II) T2N0M0	Размер >5 см
III	(III)T1-2N1M0 (III-IV)T3-4N0-1M0	Метастазы в лимфоузлах, опухолевая инфильтрация в соседние органы и почку и/или тромбоз нижней полой вены
IV	T1-4N0-1M1	Отдаленные метастазы

Определение распространенности опухолевого процесса крайне важно с точки зрения выбора лечебной тактики. В спектр исследований при поиске метастазов необходимо включение КТ легких, КТ или МРТ головного мозга и брюшной полости, сцинтиграфии и МРТ костей. Для выявления опухолевых тромбов выполняется флебография забрюшинных сосудов.

Однако в случае АКР серьезное влияние на тактику может оказать степень гормональной активности опухоли. Так, если при гормонально-неактивной опухоли оперативное лечение распространенных форм АКР не имеет известных преимуществ, то при гормонально-активной опухоли, сопровождающейся тяжелыми соматическими проявлениями гиперкортицизма, может быть оправдана тактика, направленная на максимальную циторедукцию.

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ АКР

РЕКОМЕНДАЦИЯ 11. При I–III стадиях АКР (ENSAT) при возможности адекватной (R0) резекции в специализированном центре – хирургическое лечение является методом выбора. Оперативное пособие рекомендовано провести в кратчайшие сроки после проведения адекватной диагностики в виду метастатической агрессивности АКР. Выполнение операций с попыткой сохранения ткани надпочечника недопустимо. Уровень А.

Комментарий. Единственным возможным вариантом полного излечения при АКР в настоящее время является полное хирургическое удаление опухоли сразу после ее обнаружения. Акцент на срочности оперативного вмешательства связан с быстрым увеличением размеров опухоли и высокой вероятностью метастазирования. Если на момент обнаружения опухоли метастазы не выявляются, то выгода операции очевидна, т.к. она нацелена на полное излечение.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 12. При проведении оперативного лечения необходимо проведение мероприятий, направленных на:

снижение риска эмболических осложнений тромботического и опухолевого генеза;

снижение агрессивности манипуляций, приводящих к нарушению капсулы опухоли;

выполнение аортокавальной и вазоренальной лимфодиссекции. Уровень В.

Комментарий. Среди наиболее частых проблем, затрудняющих хирургическое лечение АКР, можно отметить:

– компрессию нижней полой вены, инфильтрацию стенки нижней полой вены опухолью. Клинически выраженного синдрома нижней полой вены, как правило, не отмечается в связи с постепенной адаптацией к венозной гипертензии системы кавапортакавальных анастомозов. Дополнительными диагностическими методами являются восходящая кавография, допплерографическое исследование кровотока в крупных венозных сосудах. Исходом операции может стать перевязка нижней полой вены или ее протезирование;

– инвазию опухолью печени, печеночно-двенадцатиперстной связки, поджелудочной железы, почки (местно-распространенная опухоль надпочечников). Проблема сопряжена с возможным расширением объема операции до резекции печени, с необходимостью наружного или внутреннего желчеотведения, резекции поджелудочной железы, спленэктомии, нефрэктомии или резекции верхнего полюса почки;

– высокую вероятность эмболических осложнений, что является основной (!) причиной интраоперационной и ранней послеоперационной смертности у больных АКР. Эмболия может быть обусловлена несколькими факторами или их сочетанием:

- наличием гиперкортицизма/гиперандрогении, способствующих исходной гиперкоагуляции;
- массивной интраоперационной кровопотерей содномоментным переливанием больших объемов компонентов крови;
- наличием опухолевых тромбов;
- отсутствием предоперационных профилактических мероприятий, снижающих риск тромбоэмболии.

Среди профилактических мероприятий должны рассматриваться гепаринопрофилактика, установка венозных тромбоулавливающих зондов. Последнее может быть затруднено из-за опухолевой компрессии нижней полой вены.

Нарушение капсулы опухоли практически в 100% наблюдений приводит к местным рецидивам АКР. Прецизионность манипуляций при удалении опухоли является чуть ли не основной задачей хирурга, так как местная опухолевая диссеминация практически сводит на нет все усилия в отношении выполнения Ro-резекции [49-51].

Преимущества превентивной лимфаденэктомии при АКР продемонстрированы в исследовании J.Reibetanz и соавт. [52], где на достаточно большой выборке пациентов доказано статистически значимое улучшение безрецидивной выживаемости и АКР-ассоциированной смертностиу больных с R0-резекцией. В качестве дополнительного довода приводится факт, согласно которому в группе с лимфодиссекцией средний размер опухоли был достоверно больше имультивисцеральная резекция выполнялась чаще, однако, несмотря на это, достигнуты лучшие результаты. В исследовании Gaujoux S. и соавт. [53] указывается, что вовлеченность лимфоузлов в опухолевый процесс у больных с АКР, неранжированных по стадиям, составляет 20%, что является, по мнению авторов, показанием к более широкому выполнению лимфодиссекции.

При отсутствии явных признаков инвазии в паренхиму или ворота почки необходимости в “превентивной” нефрэктомии (нефрадреналэктомии), для повышения радикальности резекции нет. Достаточно резекции жировой капсулы почки с отступлением от краев опухоли на 2–3 см.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 13. Эндоскопическая адреналэктомия при АКР может быть выполнена только в учреждении, обладающим достаточным опытом подобных вмешательств. Эндоскопический доступ должен быть ограничен I и II стадией заболевания (ENSAT). При большей распространенности процесса эндоскопическая операция противопоказана, так как возможность выполнения лимфаденэктомии и адекватной ревизии и резекции соседних органов ограничена, радикальность вмешательства сомнительна. Уровень С.

Комментарий. Дискуссия о преимуществах и недостатках эндоскопического доступа не утихает, поиск правильного решения осложняется отсутствием многочисленных по составу больных исследований, отсутствием правильной рандомизации, сильным влиянием на резуль-

тат опыта конкретного хирурга и стадии заболевания. Два европейских исследования показали отсутствие различий при сравнении доступов в безрецидивной и общей выживаемости, однако группа больных была ограничена третьей стадией или опухолями не более 10см без признаков инвазии окружающих структур. Частота послеоперационных осложнений также достоверно не отличалась, однако в группе эндоскопических операций длительность госпитализации была меньше [54–56].

Американские исследователи показали в двух работах значительно худшие результаты для эндоскопического доступа [57–59], однако критерии включения были менее жесткими, чем в европейских исследованиях. Также, были анализированы осложнения и при больших размерах опухолей. Показано, что частота нерадикальных резекций, рецидива в ложе опухоли и диссеминации по брюшине была выше при лапароскопических операциях, безрецидивная выживаемость достоверно была хуже, в том числе у больных со II стадией опухоли.

Основная проблема лапароскопической адреналэктомии – высокая частота диссеминации опухоли по брюшине после операции вследствие интраоперационного повреждения капсулы опухоли, что также показано европейскими исследователями [60]. Часть экспертов придерживается мнения, что при размере опухоли более 5 см и/или подозрении на злокачественность опухоли по результатам предоперационного обследования вероятность диссеминации опухоли при нарушении капсулы значительно выше, чем при открытом вмешательстве.

В связи с неоднородностью дизайна исследований и отсутствием отбора больных с начальными стадиями заболевания для эндоскопического вмешательства в американских исследованиях сложно сделать однозначное заключение о применимости эндоскопического метода при распространенных формах АКР. Недискутабельным пунктом данной рекомендации является специализированный характер учреждения и опыт операционной бригады.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 14. При резектабельных формах местного рецидива или при солитарных/единичных метастазах возникших после операции, повторная R0 резекция является наиболее эффективным и предпочтительным вариантом лечения, так как обеспечивает наиболее длительный безрецидивный период или продолжительность жизни. Безрецидивный период более 1 года после первой операции является благоприятным прогностическим фактором при хирургическом лечении рецидивов или метастазов АКР. Уровень В.

Комментарий. Частота прогрессирования АКР после хирургического лечения в течение 5 лет достигает 80–85%. Единственным методом, обеспечивающим длительное выживание при рецидивах или метастазах, остается повторная «радикальная» (R0) резекция. Ее возможность следует рассматривать у каждого больного с учетом распространенности процесса, особенностей предыдущего хирургического лечения, биологических особенностей опухоли, таких как степень злокачественности и темп роста.

В онкологическом центре Sloan-Kettering (США) повторные резекции выполнены у 47 больных с местным рецидивом или отдаленными метастазами АКР [61]. При этом из 113 пациентов в 62 случаях операция была радикальной, в 45 – паллиативной. Среди радикальных операций 43 (69%) выполнено по поводу отдаленных метастазов, 14 (23%) – по поводу местного рецидива, 5 (8%) – по поводу и рецидива и метастазов. Все операции по поводу местного рецидива были комбинированные, с резекцией пораженных смежных органов, среди локализаций отдаленных метастазов самыми частыми были печень (28), легкие (17), брюшина (8). Медиана общей выживаемости больных подвергшихся повторной радикальной резекции составила 74 мес., 5-летняя выживаемость – 57%; у больных после паллиативной повторной резекции – 16 мес. и 0% соответственно, различия были статистически значимы. Прогноз больных оперированных по поводу местного рецидива или отдаленного метастазов не отличался.

По данным французской ассоциации эндокринных хирургов [62], повторные операции выполнены у 22 больных. 5-летняя выживаемость с момента установки диагноза составила 27%, с момента повторной операции – 16% (при радикальной повторной резекции – 28%).

R.Bellantone и соавт. [63] в 1997 г. анализировали данные Итальянского регистра по АКР, включающего 188 больных. Средняя продолжительность жизни больных, оперированных повторно по поводу рецидива, составила 15,9 мес. против 3,9 мес. у больных, получавших только консервативное лечение, 3-летняя выживаемость составила 23% и 0% соответственно.

В Туринском университете [64] ретроспективно анализировали сравнительный опыт лечения рецидивов АКР. В группе А 22 больных оперированы, 17 – в объеме удаления рецидива, 5 – удаление отдаленного метастаза (средний балл Weiss – 6, среднее время до прогрессирования – 22 мес., средний Ki67 – 18%). В группе В 17 больных получили химиотерапию по схеме доксорубицин, этопозид, цисплатин и митотан (средний балл Weiss – 7, среднее время до прогрессирования – 9,5 мес., средний Ki67 – 28%). В группе А у 5 больных (22%) рецидива не наблюдалось, у 17 возник рецидив в среднем через 23 мес., 8 больных повторно оперированы; средняя общая выживаемость составила 86 мес. В группе В 88% больных за время наблюдения умерли от прогрессирования; средняя общая выживаемость составила 33,5 мес. – достоверно меньше.

Тем не менее, во всех приведенных исследованиях нельзя исключать неравнозначность распределения больных вследствие того, что повторно не оперировали пациентов с большим распространением процесса или с заведомо плохим прогнозом. Индивидуализация показаний к повторным операциям является нерешенной задачей и требует дальнейших исследований с учетом также биологических особенностей опухоли.

ПОСЛЕОПЕРАЦИОННАЯ ДИАГНОСТИКА АКР

РЕКОМЕНДАЦИЯ 15. Морфологическое исследование опухоли надпочечника должно включать одну из принятых систем балльной оценки злокачественного потенциала опухоли и иммунногистохимическое исследование для оценки ее органной принадлежности.При констатации злокачественного потенциала опухоли принципиально важна оценка пролиферативного индекса Ki-67 для оценки прогноза агрессивности заболевания. Уровень А.

Комментарий. Послеоперационная диагностика. В настоящее время наиболее распространена определённая панель по критериям световой микроскопии Weiss [65, 66].

Каждый из следующих критериев оценивается в 1 балл:

- Высокий ядерный индекс;
- Митотический индекс более 5% в 500 полях зрения;
- Атипические митозы;
- Более 75% эозинофильных клеток в опухоли;
- Неструктурированность более 1/3 опухоли;
- Некрозы;
- Опухолевая венозная инвазия;
- Опухолевая синусоидальная инвазия;
- Инвазия в капсулу.

При наборе 3 баллов и более по Weiss-шкале выставляется диагноз АКР.

Существует альтернативная по подсчету баллов, однако схожая по набору параметров световой микроскопии система van Slooten и соавт. [67] для дифференцировки доброкачественных и злокачественных адренокортикальных опухолей. Панель включает в себя оценку следующих параметров:

- обширные регрессивные изменения (некроз, кровоизлияния, фиброз, кальцификация) 5,7 баллов;
- потеря нормальной структуры 1,6 баллов;
- ядерная атипия 2,1 баллов;
- ядерная гиперхромия 2,6 баллов;
- неправильные ядрышки 4,1 баллов;
- митотическая активность (≥2 в 10 полях зрения при большом увеличении) 9,0 баллов;
- сосудистая или капсульная инвазия3,3 балла.

Гистологический индекс >8 по шкале van Slooten констатирует высокий злокачественный потенциал опухоли надпочечника.

Сравнительное изучение диагностической ценности балльной оценки перечисленных систем несколько отличается у разных исследователей, однако доказана несомненная польза их применения [68, 69], чувствительность шкал в отношении АКР и метастазов составляет около 92% и значительно возрастает при использовании консилиума патологов.

При сомнительной органной принадлежности или неопределенном злокачественном потенциале опухоли ведущее значение приобретает иммуногистохимическое исследование. Наиболее часто с этой целью используют оценку интенсивности экспрессии белка p53, Ki 67, кальретинина, цитокератинов 8 и 18, виментина, ингибина α, мелана А, стероидного рецептора коактиватор-1 (SRC-1), протеина S-100, Pax8, хромогранина А, нейроспецифической энолазы, синаптофизина.

Предметом дискуссии являлось прогностическое значение количества Weiss- или van Slooten- баллов, однако балльная система параметров световой микроскопии в качестве прогностического критерия уступает пролиферативному индексу Ki-67. При повышении индекса Ki-67 более 10% вероятность рецидива АКР после R0-резекции составляет не менее 80%. Прогностическое значение других маркеров ИГХ в отношении АКР в настоящий момент находится в стадии исследования и накопления анализируемого материала.

ХИМИОТРЕРАПИЯ АКР

РЕКОМЕНДАЦИЯ 16. После выполнения R0-резекции по поводу АКР при Ki-67 более 10% необходимо проведение адьювантного лечения орто-пара-DDD (син.: митотан, лизодрен, хлодитан). Уровень препарата в крови требует постоянного лабораторного мониторирования и при условии его переносимости рекомендованный диапазон терапевтической концентрации составляет от 14 до 20 мг/л. При отсутствии рецидива АКР адъювантное лечение проводится от 2 до 5 лет. Уровень В.

Комментарий. В 2004 г. по решению EMA (European Medicine Agency) в качестве базового препарата для лечения АКР предложен 1 - (2-хлорфенил) -1 - (4-хлорфенил) -2,2-дихлорэтан, (о, п'-DDD, митотан, лизодрен, хлодитан). Это единственный, в настоящее время безальтернативный по эффективности препарат, специфично действующий на пучковую, частично сетчатую зону и приводящий к клеточной дегенерации коры надпочечника, при этом, не затрагивая клубочковую зону. Наряду с противоопухолевым воздействием, митотан повреждает внутриклеточные ферменты, участвующие в синтезе стероидов, таким образом, снижая интенсивность надпочечникового стероидогенеза [70, 71].

Препарат используется в качестве основного средства химиотерапии АКР с 1970 года (рекомендован FDA – Agency of Food and Drug Administration USA) выпускается в таблетках по 0,5 г под названием Lysodren – компания HRA Pharma (Paris, France) и Mitotane – компания Bristol Meyer Squibb (New York, USA). На настоящий момент препарат в России не зарегистрирован, однако в течение почти 20 лет, до 1989 г., в бывшем СССР успешно применялся производимый на Украине хлодитан. Регистрация препарата затруднена с одной стороны, из-за редкости заболевания, с другой – в связи с бюрократическими препятствиями, особенностями инициации процедуры регистрации лекарственных средств в РФ. В качестве орфанного заболевания АКР зарегистрирован в РФ быть не может, так как регистр больных АКР в онкологической службе РФ отсутствует. В существующей отчетности АКР фигурирует среди злокачественных новообразований забрюшинного пространства.

В связи с высокой (до 85%) частотой рецидивирования АКР после адекватного хирургического лечения (Ro-резекция) определение эффективности митотана в качестве адъювантной терапии стало приоритетной задачей. Исследования, проводимые до 2006 г., отличались отсутствием рандомизации и ретроспективным характером, что привело к достаточно противоречивым выводам. Если адъювантная терапия проводилась при размерах первичной опухоли более 10 см, то при сравнении с контрольными группами пациентов, не получавших препарат, но с меньшими размерами опухолей получены парадоксальные результаты, свидетельствующие о лучших лечебных показателях в контрольных группах пациентов, не получавших митотан [72-85, 73-86].

В мультицентровом исследовании немецко-итальянского регистра больных АКР [74-87] анализированы результаты лечения 177 больных и продемонстрировано увеличение безрецидивного периода при проведении адьювантной терапии – 42 мес. против 10 и 25 мес. в двух контрольных группах.

При резектабельных опухолях (R0-резекции) в качестве адъювантной терапии очевидное преимущество митотана при достижении в крови целевого диапазона концентрации (>14 мг/л) продемонстрировано в многоцентровом европейском исследовании ADJUVO [75 на 88]. При отсутствии проведения адъювантной терапии после адекватной резекции в течение 5-ти лет рецидив не развился только у 30% пациентов [76 на 89]. При

R0-резекции через 35 недель с момента операции у 50% больных, не получавших эффективную адъювантную терапию, отмечался местный рецидив или метастазы, в то время как при эффективной концентрации митотана в крови на этом сроке прогрессия болезни была отмечена только у 32% пациентов (исследование ADJUVO). Исследование продолжается в отношении пациентов с индексом Ki-67<10.

При мультицентровом анализе эффективности митотана у 246 больных распространенными формами АКР (IV стадия ENSAT) в 26% наблюдений отмечен объективный ответ в соответствии с критериями RECIST (11 больных – полный ответ, 52 – частичный ответ) [70]. Если рассмотреть отдельные публикации вне мультицентровых исследований, то на достаточных больших выборках (75 пациентов с распространенным АКР) описана опухолевая регрессия более чем у 60% больных в том случае, когда была достигнута терапевтическая концентрация митотана (более 14 мг/л) [77]. В большинстве исследований по эффективности митотана при распространенных формах АКР отмечаются следующие общие тенденции и выводы:

- случаи полного излечения имеют место, но являются крайней редкостью;
- частичный или полный опухолевый ответ в подавляющем большинстве отмечается у пациентов с достижением терапевтической концентрации митотана в крови [78–81];
- независимо от достижения целевой терапевтической концентрации отмечается увеличение общей выживаемости, более длительной при целевых значениях митотана в крови [82–89];
- на фоне приема митотана в большинстве наблюдений удается контролировать проявления гиперкортицизма [50];
- достижение целевой концентрации митотана в крови не всегда зависит от принимаемой дозы препарата. В большей степени это зависит от кумуляции дозы, связанной с длительным периодом полужизни препарата, что доказывает необходимость тщательного мониторинга уровня митотана в крови и постоянной коррекции дозы [80,81];
- митотан имеет узкий терапевтический диапазон дозирования, ограниченный, с одной стороны, необходимостью быстрейшего достижения терапевтической концентрации препарата более 14 мг/л, с другой – переносимостью препарата. В целевых концентрациях частота побочных эффектов составляет не менее 80% наблюдений (минимум 1 побочный эффект), интенсивность и амплитуда нежелательных клинических проявлений нарастает с проявлениями кумуляции дозы, проявления исчезают с отменой препарата (табл. 1) [50];
- уменьшение уровня глюкокортикоидов в крови связано не только с адренолитической активностью митотана, но и с его индукцией печеночного клиренса стероидов [72], в связи с чем необходимо минимум двукратное увеличение стандартной дозы заместительной терапии надпочечниковой недостаточности. Недостаточная доза заместительной терапии снижает переносимость митотана и утяжеляет его побочные эффекты.

Таблица 2

Побочные эффекты митотана (адаптировано по Allolio, Fassnacht, 2006)

Симптомы	Частота
Гастроинтестинальные: тошнота, рвота, диарея	Очень часто
ЦНС: сонливость, заторможенность, атаксия, дизартрия, головокружение, депрессия, снижение памяти, полинейропатия	Очень часто
Надпочечниковая недостаточность	Очень часто
Первичный гипогонадизм у мужчин	Часто
Гинекомастия	Часто
Кожная сыпь	Часто
Аутоиммунный гепатит	Редко
Артериальная гипертензия	Очень редко
Диплопия, ретинопатия, катаракта, макулярный отек	Очень редко
Геморрагический цистит	Очень редко
Вираж печеночных ферментов (в основном Ɣ-ГТ)	Очень часто
Увеличение уровня связывающих белков	Очень часто
Гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия	Очень часто
Увеличение времени кровотечения	Очень часто
Лейкопения	Часто
Тромбоцитопения, анемия	Редко
Индукция микросомальных печеночных ферментов, увеличивающих метаболический клиренс глюкокортикостероидов, барбитуратов, варфарина	Очень часто

Таким образом, митотан показал значительную эффективность в отношении безрецидивной выживаемости после Ro-резекций и улучшение показателей общей выживаемости при распространенных формах АКР.

ЦИТОТОКСИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

РЕКОМЕНДАЦИЯ 17. Пациенты с неоперабельным АКР, наличием распространённого метастатического процесса после резекции первичной опухоли, быстрым прогрессированием заболевания должны получать цитотоксическую терапию по схеме этопозид, доксорубицин, цисплатин, митотан (схема EPD-M). Пациенты с невысокой опухолевой нагрузкой и медленной прогрессией могут в качестве первичного лечения находиться на монотерапии митотаном в комбинации с возможными местными циторедуктивными или радиологическими методами. Уровень В.

Комментарий. Конкретные рекомендации рабочей группы ENSAT, 2005, 2008 по применению митотана, схемы EPD/M см. в приложениях.

По результатам работы экспертной рабочей группы по лечению АКР (ACC working group of European Network for the Study of Adrenal Tumors -ENSAT, 2005, 2008) предложен алгоритм ведения больных в зависимости от распространенности процесса (см. примечания).

В течение длительного времени считалось, что АКР является стойким к стандартной цитостатической химиотерапии. На молекулярном уровне при АКР выявляется высокий уровень Р-гликопротеина (в некоторых источниках –MDR-1 multydrug resistance), с которым связывают резистентность опухоли к химиотерапевтическому воздействию. Этот белок функционирует, как АТФ-зависимая лекарственная помпа, транспортирующая из клетки гидрофобные цитостатические препараты. Нормальная ткань коры надпочечника производит большое количество Р-гликопротеина, и эта секреция сохраняется в большинстве АКР [91–93]. Хотя наличие Р-гликопротеина является вероятной и существенной причиной мультилекарственной резистентности в АКР, также есть Р-гликопротеин-независимые механизмы мультилекарственной резистентности, которые могут объяснять неэффективность не только гидрофобных, но и гидрофильных лекарственных средств типа цисплатины [94,95].

Наиболее успешным сочетанием препаратов полихимиотерапии признан “итальянский” протокол: в качестве составляющих используются этопозид, доксорубицин и цисплатин на фоне постоянного приема митотана (схема EPD-M) исследование FIRM-ACT (FIRM-ACT ClinicalTrials.gov number, NCT00094497.), на данный момент завершенное, включало 304 пациента с распространенным вариантом АКР. При сравнении частоты ответа на терапию EPD-M в сравнении со схемой стрептозотоцин+митотан (S+M) показана достоверно более высокая частота ответа на EPD-M (23,2% против 9,2% на S+M (P<0,001)), и большее время стабилизации заболевания (5 мес. против 2), но не показало значимых различий в общей выживаемости (14,8 мес. против 12,0) [96].

Таблица 3

Опубликованные результаты таргетной терапии АКР (адаптировано по M.Fassnacht, M. Kroiss, B.Allolio. UpdateinAdrenocorticalCarcinoma. 2013)

Препараты	Механизм действия, мишень	Количество пациентов	Исходы
Сунитиниб	Мультикиназный ингибитор (VEGFR, PDGFR!, c-kit, FLT3, RET)	35	Стабилизация заболевания – 5
Циксутумумаб + темзиролимус	Комбинация киназных ингибиторов (IGF-1R, mTOR)	26	Стабилизация заболевания – 11
Гефитиниб	ИнгибиторEGFR-сигнального пути	19	Отсутствие ответа
Довитиниб	Мультикиназный ингибитор (FGFR, PDGFR, VEGFR)	17	Стабилизация заболевания – 4
Бевацизумаб +капацетабин	Ингибитор VEGF-сигнального пути + цитотоксический препарат	10	Отсутствие ответа
Ерлотиниб + гемцитабин	Ингибитор EGFR-сигнального пути + цитотоксический препарат	10	Стабилизация заболевания – 1
Сорафениб + паклитаксел	Мультикиназныйингибитор (BRAF, VEGFR, c-kit, PDGFR!) + цитотоксическийпрепарат	9	Отсутствие ответа
Иматиниб	Мультикиназный ингибитор (c-KITandPDGF)	4	Отсутствие ответа
Эверолимус	ингибитор mTOR-киназы	4	Отсутствие ответа

К настоящему времени получены результаты ряда исследований о возможности применения таргетной терапии при распространенных формах АКР [97]. Современные классы препаратов таргентной линии в общем продемонстрировали неудовлетворительные результаты.

Успех будущих исследований связан с пониманием молекулярно-генетических основ распространенных форм АКР.

ДИСТАНЦИОННАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ (ДЛТ)

ДЛТ является методом выбора для паллиативной терапии при метастазах АКР в кости и центральную нервную систему (30–40 Грей). Длительное время АКР считался радионечувствительной опухолью. В настоящее время исследуются возможности конформной лучевой терапии с 3D-планировкой как при нерезектабельных формах заболевания, так и в качестве дополнительного метода местного воздействия после нерадикального хирургического лечения.

ПРОГНОЗ

В основном, зависит от стадии заболевания: 5-летняя выживаемость при I стадии составляет 60%, для II стадии - 58%, при III - 24%, при IV - 0% (!) соответственно. Общая, не ранжированная по стадиям пятилетняя выживаемость колеблется от 16% до 38%. Медиана общей выживаемости при IV ст. менее 12 мес. [98–102].

При распространенных формах заболевания (более 40% больных на момент диагностики) значительное отрицательное влияние на сроки выживания оказывает синдром гиперкортицизма.

Определенный оптимизм связан с разработкой «стандарта» химиотерапии и развитием новых подходов в химиотерапии (воздействие на опухолевый ангиогенез, появление низкомолекулярных ингибиторов ферментов, иммунные и генетические методы влияния на опухолевый рост).

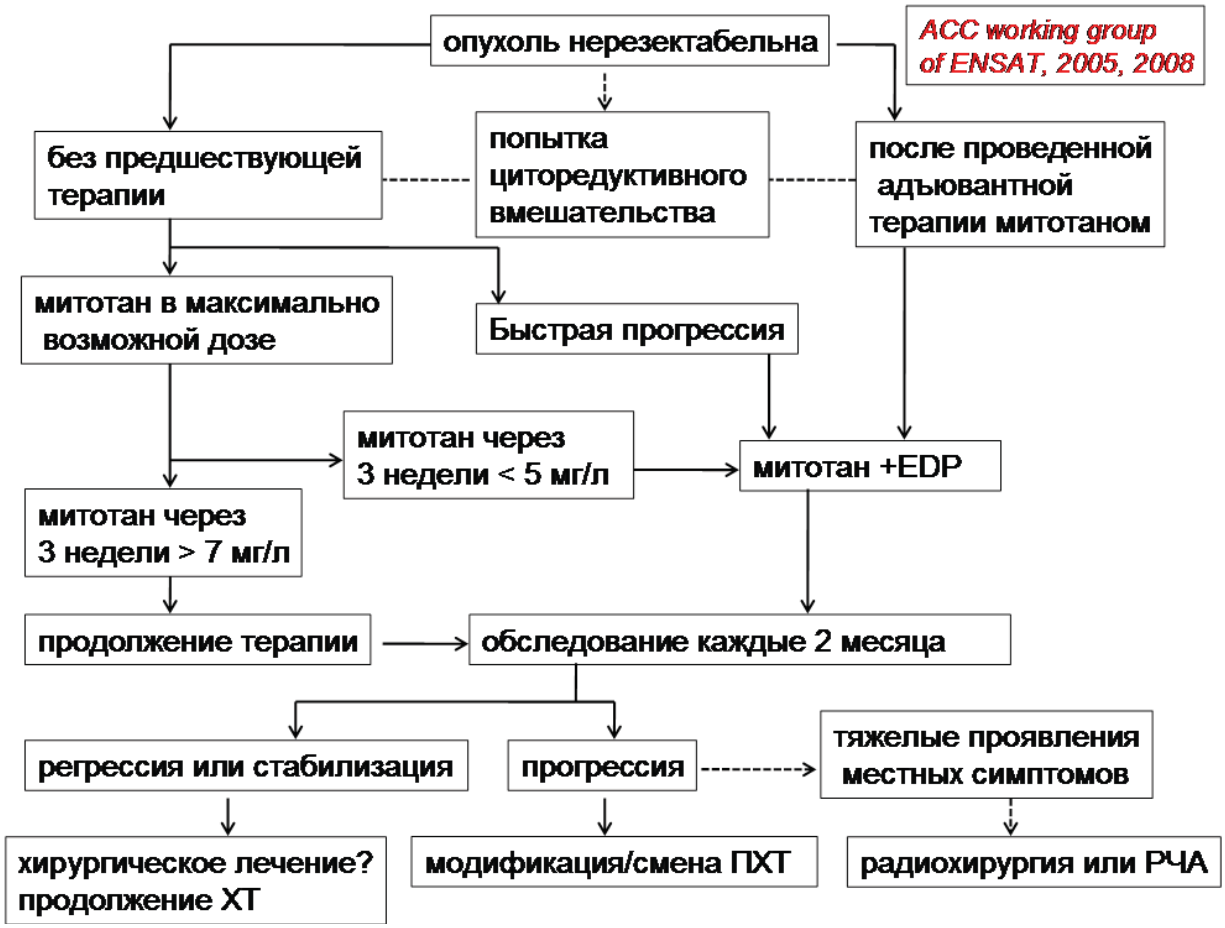
ПРИЛОЖЕНИЕ

Таблица 4

АЛГОРИТМ ЛЕЧЕНИЯ ПРИ РЕЗЕКТАБЕЛЬНОМ АКР

Таблица 5.

АЛГОРИТМ ЛЕЧЕНИЯ ПРИ РАСПРОСТРАНЕННОЙ ФОРМЕ АКР



Рекомендации по заместительной терапии при лечении митотаном:

- глюкокортикоиды. С начала лечения митотаном дозы превышают обычные гидрокортизон (50–75 мг), кортизона ацетат (75–100 мг);
- оценка заместительной терапии производится по клиническим критериям;
- оценка минералкортикоидной недостаточности производится по уровню электролитов, коррекция – по флудрокортизону (кортинеффа);
- гипогонадизм у мужчин оценивается по клиническим проявлениям (эректильная дисфункция и гинекомастия), подтверждается гормональной оценкой. При подтверждении требует заместительной терапии;
- вторичный гипотиреоз (ТТГ – норма, снижение св. Т4) требует заместительной терапии.

Рекомендации по применению митотана в качестве адъювантной терапии:

- Начальная доза - 1 г в день. И каждые 4–7 дней - повышение на 1–2 г до 8–10 г ежедневно или до максимально переносимой дозы. Препарат принимается 2–3 раза в день во время еды;
- Повышение дозы регулируется переносимостью препарата и достигнутой терапевтической концентрацией (14–20 мг/л);
- Оценивать уровень митотана в крови необходимо каждые 4–8 нед. до достижения целевой зоны; при достижении целевой зоны каждые 3 мес. в течение 2 лет, затем через более длительные интервалы;
- Клиническая и топическая оценка проводится 1 раз в 3 месяца;
- Необходимо определение уровня митотана в крови при возникновении побочных эффектов;
- При возникновении побочных эффектов необходимо продолжить митотан, лечить симптомы(незначительные), вернутся к последней переносимой дозе, лечить симптомы(значительные), прекратить митотан, провести специфическое лечение симптомов, затем возобновить митотан с малых доз (тяжелые).

Протокол EDP/M

Этопозид, доксорубицин, цисплатин + митотан - каждые 28 дней;

- 1 день доксорубицин (40 мг/м^2);
- 2 день – этопозид (100 мг/м^2);

- 3 и 4 день - этопози (100 мг/м^2), цисплатин (40 мг/м^2);
- или
- 1 и 8 день – доксорубицин (20 мг/м^2);
- 1 и 9 день – цисплатин (40 мг/м^2);
- 5–7 день – этопозид (100 мг/м^2).

Митотан (концентрация в крови 14–20 мг/л) без перерыва между циклами химиотерапии

Таблица 6

Критерии оценки ответа солидных опухолей на лечение по RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)

Полный ответ (Complete Response - CR)	Полное исчезновение всех опухолевых поражений в течение 4 нед. с момента документации полного ответа.
Частичный ответ (Partial Response - PR)	Уменьшение, по сравнению с исходным на 50% и более, суммы измерений 2 больших перпендикулярных диаметров, что определяется в 2 наблюдениях по крайней мере в течение 4 нед. При этом должны отсутствовать признаки прогрессирования заболевания.
Прогрессирование заболевания (Progressive Disease - PD)	Увеличение размеров опухоли, появление любого нового очага или нового выпота, или асцита, связанного с опухолью.
Стабилизация заболевания (Stable Disease - SD)	Несоответствие критериям CR или PR при отсутствии PD.

Таблица 7

Оценка размеров основного опухолевого очага

Полный ответ (Complete Response - CR)	Исчезновение всех основных очагов. Любой из увеличенных лимфатических узлов (основных или дополнительных) должен иметь короткую ось менее 10 мм.
Частичный ответ (Partial Response - PR)	Уменьшение суммы диаметров основных очагов не менее чем на 30%.
Прогрессирование заболевания (Progressive Disease - PD)	Увеличение на 20% и более суммы диаметров основных очагов, которая в абсолютном выражении составляет не менее 5 мм; появление одного или нескольких новых очагов.
Стабилизация заболевания (Stable Disease - SD)	Несоответствие критериям CR или PR при отсутствии PD.

Таблица 8

Оценка метастатических очагов

Полный ответ (Complete Response - CR)	Исчезновение всех дополнительных очагов и нормализация уровня опухолевых маркеров. Все лимфатические узлы должны иметь размер менее 10 мм по короткой оси.
Сомнительный ответ (Non-CR/ Non-PD)	Сохранение одного или нескольких основных очагов и/или сохранение уровня опухолевого маркера выше нормы.
Прогрессирование заболевания (Progressive Disease - PD)	Однозначная прогрессия дополнительных очагов, появление одного или нескольких новых очагов.

Таблица 9

Критерии адекватности операции

R0	Полная резекция с отсутствием признаков опухолевого роста
R1	Признаки опухолевого роста в краях удаленной ткани
R2	Остатки опухоли, макроскопически видимые во время операции
Rx	Оценка адекватности операции невозможна или данные сомнительны

ЛИТЕРАТУРА

1. BerrutiA, BaudinE, GelderblomHet al. Adrenal cancer: ESMO (European Society for Medical Oncology) Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Annals of Oncology. 2012;23:131-138.
2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Neuroendocrine tumor, Version 1.2014.
3. Schteingart DE, Doherty GM, Gauger PG et al. Management of patients with adrenal cancer: recommendations of an international consensus conference. Endocr Relat Cancer. 2005;12:667.
4. Langer P, Cupisti K, Bartsch DK et al. Adrenal involvement in multiple endocrine neoplasia type 1.World J Surg.2002;26:891-896.
5. Gicquel C, Le Bouc Y. Molecular markers for malignancy in adrenocortical tumors. Horm Res.1997;47:269-272.
6. БельцевичДГ, КузнецовНС, СолдатоваТВ, ВанушкоВЭ. Инциденталоманадпочечников.Эндокриннаяхирургия. 2009. №1.
7. Bovio S, Cataldi A, Reimondo G, et al. Prevalence of adrenal incidentaloma in a contemporary computerized tomography series. J Endocrinol Invest. 2006;29:298-302.
8. Young W.F.,Jr. The Incidentally Discovered Adrenal Mass. N Engl J Med. 2007;356:601-10.
9. Cawood T J, Hunt P J, O'Shea D, Cole D, Soule S. Recommended evaluation of adrenal incidentalomas is costly, has high false-positive rates and confers a risk of fatal cancer that is similar to the risk of the adrenal lesion becoming malignant; time for a rethink? Literature review. Eur J Endocrinol. 2009;161:513-527.
10. Libe R, Dall'Asta C, Barbetta L et al. Long-term follow-up study of patients with adrenal incidentalomas. Eur J Endocrinol. 2002;147:489–494.
11. Terzolo M, Reimondo G, Bovio S, Angeli ASubclinical Cushing's syndrome. Pituitary. 2004;7:217-223.
12. Kirkby-Bott J, Brunaud L, Mathonet M, Hamoir E, Kraimps JL, Trésallet C, Amar L, Rault A, Henry JF, Carnaille B. Ectopic hormone-secreting pheochromocytoma: a francophone observational study. World J Surg. 2012;36(6):1382-1388.
13. Li XG, Zhang DX, Li X, Cui XG, Xu DF, Li Y, Gao Y, Yin L, Ren JZ Adrenocorticotropic hormone-producing pheochromocytoma: a case report and review of the literature. Chin Med J (Engl). 2012;125(6):1193-1196.
14. Cohade C, Broussaud S, Louiset E, Bennet A, Huyghe E, Caron P. Ectopic Cushing's syndrome due to a pheochromocytoma: a new case in the post-partum and review of literature.Gynecol Endocrinol. 2009;25(9):624-627.
15. Gardet V et al.Lessons from an unpleasant surprise: a biochemical strategy for the diagnosis of pheochromocytoma. J Hypertens. 2001;19:1029-1035.
16. NiemanLK, BillerBMK, FindlingJWet al. The diagnosis of Cushing's syndrome:an endocrine society clinical practice guideline Journal of Clin Endoc & Met. 2008;93(5):1526-1540.
17. Newell-Price J, Trainer P, Besser M, Grossman A The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome and pseudo-Cushing's states. Endocr Rev 1998;19:647-672.
18. Pecori Giraldi F, Ambrogio AG, De Martin Met al. Specificity of first-line tests for the diagnosis of Cushing's syndrome: assessment in a large series. J Clin Endocrinol Metab.2007;92:4123-4129.
19. Tsagarakis S, Vassiliadi D, Thalassinos N. Endogenous subclinical hypercortisolism: diagnostic uncertainties and clinical implications. J Endocrinol Invest.2006;29:471-482.
20. Mitchell IC, Auchus RJ, Juneja Ket al. "Subclinical Cushing's syndrome" is not subclinical: improvement after adrenalectomy in 9 patients. Surgery 2007;142:900-905.
21. Mitchell IC, Auchus RJ, Juneja K et al. "Subclinical Cushing's syndrome" is not subclinical: improvement after adrenalectomy in 9 patients. Surgery 2007;142:900-905.
22. Barzon L, Fallo F, Sonino N, Boscaro M. Development of overt Cushing's syndrome in patients with adrenal incidentaloma. Eur J Endocrinol. 2002;146:61-66.
23. Reincke M Subclinical Cushing's syndrome. Endocrinol Metab Clin North Am. 2000;29:43-56.
24. Pacak K Preoperative management of the pheochromocytoma patient. J Clin Endocrinol Metab 2007;92:4069-4079.
25. Williams DT, Dann S, Wheeler MH. Phaeochromocytoma - views on current management. Eur J Surg Oncol.2003;29:483-490.
26. KinneyMAetal.Perioperativemanagementofpheochromocytoma. J Cardiothorac Vasc Anesth.2002;16:359-369.
27. Pacak K et al.Recent advances in genetics, diagnosis, localization, and treatment of pheochromocytoma. Ann Intern Med.2001;134:315-329.
28. Дедов ИИ, Бельцевич ДГ, Кузнецов НС, Мельниченко ГА. Феохромоцитома. Москва, РФ: Практ. медицина; 2005;47-70.
29. An Endocrine Society Clinical Practice Guidelines. Case Detection, Diagnosis, and Treatment of Patients with Primary Aldosteronism. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93(9):3266-3281.
30. Трошина ЕА, Бельцевич ДГ, Молашенко НВ. Диагностика и дифференциальная диагностика первичного гиперальдостеронизма. Клиническаямедицина. 2009;5:15-20.
31. Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, et al. A survey on adrenal incidentaloma in Italy. Study Group on Adrenal Tumors of the Italian Society of Endocrinology. J Clin Endocrinol Metab.2000;85(2):637-644.
32. Angeli A, Osella G, Ali A, Terzolo M. Adrenal incidentaloma: an overview of clinical and epidemiological data from the National Italian Study Group. Horm Res. 1997;47:279-283.
33. Metser U,MillerE, LermanH et al.18F-FDG PET/CT in the Evaluation of Adrenal Masses. J Nucl Med. 2006;47(1):32-37.
34. M. Blake, P. Prakash, C.Cronin. PET/CT for Adrenal Assessment Am J Roentgenology. 2010;195(2):195.
35. Mackie GC, Shulkin BL, Ribeiro RC, et al. Use of [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography in evaluating locally recurrent and metastatic adrenocortical carcinoma. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91:2665.
36. Leboulleux S, Dromain C, Bonniaud G et al. Diagnostic and prognostic value of 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in adrenocortical carcinoma: a prospective comparison with computed tomography. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91:920.
37. Deandreis D, Leboulleux S, Caramella C, et al. FDG PET in the management of patients with adrenal masses and adrenocortical carcinoma. Horm Cancer. 2011;2:354.
38. Harisinghani MG, Maher MM, Hahn PF et al. Predictive value of benign percutaneous adrenal biopsies in oncology patients. Clin Radiol. 2002;57:898-901.
39. Arellano RS, Harisinghani MG, Gervais DA et al Imageguided percutaneous biopsy of the adrenal gland: review of indications, technique, and complications. Curr Probl Diagn Radiol. 2003;32:3-10.
40. Welch TJ, Sheedy PF II, Stephens DH et al. Percutaneous adrenal biopsy: review of a 10-year experience. Radiology. 1994;193:341-344.
41. Casola G, Nicolet V, van Sonnenberg E et al. Unsuspected pheochromocytoma: risk of blood-pressure alterations during percutaneous adrenal biopsy. Radiology. 1986;159:733-735.
42. McCorkell SJ, Niles NL. Fine-needle aspiration of catecholamine-producing adrenal masses: a possibly fatal mistake. Am J Roentgenol. 1985;145:113-114.
43. Pacak K, Eisenhofer G, Ahlman H et al.Pheochromocytoma: recommendations for clinical practice from the First International Symposium. Nat Clin Pract Endocrinol Metab.2007;3:92-102.
44. SaegerW, FassnachtM, ChitaR. High Diagnostic Accuracy of Adrenal CoreBiopsy: Results of the German and Austrian Adrenal Network Multicenter Trial in 220 Consecutive Patients. Human pathology. 2003;34(2):180-186.

45. Dackiw AP, Lee JE, Gagel RF, Evans DB. Adrenal cortical carcinoma. World J Surg.2001;25:914-926
46. Ng L, Libertino JM. Adrenocortical carcinoma: diagnosis, evaluation and treatment. J Urol.2003;169:5-11.
47. Miller BS, Gauger PG, Hammer GD et al. Proposal for modification of the ENSAT staging system for adrenocortical carcinoma using tumor grade. Langenbecks Arch Surg.2010;395:955.
48. Fassnacht M, Johanssen S, Quinkler M et al. Limited prognostic value of the 2004 International Union Against Cancer staging classification for adrenocortical carcinoma: proposal for a Revised TNM Classification. Cancer 2009;115:243.
49. Wängberg B, Khorram-Manesh A, Jansson S, et al. The long-term survival in adrenocortical carcinoma with active surgical management and use of monitored mitotane. Endocr Relat Cancer. 2010;17:265.
50. Allolio B, Fassnacht M. Clinical review: Adrenocortical carcinoma: clinical update. JClinEndocrinolMetab. 2006;91:2027.
51. Филимонюк А.В., Харченко Н.В., Леонов Б.И., Смирнова Е.А., АнтоновА.К., Смелкова Н.И.. Непосредственные и отдаленные результаты хирургического лечения больных адренокортикальным раком. Вестник новых медицинских технологий (электронное издание).2013;1[Электронный ресурс].
52. Reibetanz J, Jurowich C, Erdogan I et al. Impact of lymphadenectomy on the oncologic outcome of patients with adrenocortical carcinoma. Ann Surg. 2012;255:363.
53. Gaujoux S, Brennan MF. Recommendation for standardized surgical management of primary adrenocortical carcinoma. Surgery. 2012 152(1):123-32.
54. Porpiglia F, Miller BS, Manfredi M et al. A debate on laparoscopic versus open adrenalectomy for adrenocortical carcinoma. Horm Cancer. 2011;2:372.
55. Brix D, Allolio B, Fenske W et al. Laparoscopic versus open adrenalectomy for adrenocortical carcinoma: surgical and oncologic outcome in 152 patients. Eur Urol. 2010;58:609.
56. Donatini G, Caiazzo R, Do Cao Ch et al. Long-Term Survival After Adrenalectomy for Stage I/II Adrenocortical Carcinoma (ACC): A Retrospective Comparative Cohort Study of Laparoscopic Versus Open Approach. Ann Surg Oncol. 2014;21:284-291.
57. McCauley LR, Nguyen MM. Laparoscopic radical adrenalectomy for cancer: long-term outcomes. Curr Opin Urol. 2008;18:134.
58. Gonzalez RJ, Shapiro S, Sarlis N et al. Laparoscopic resection of adrenal cortical carcinoma: a cautionary note. Surgery. 2005;138(6):1078.
59. Miller BS, Gauger PG, Hammer GD, Doherty GM. Resection of adrenocortical carcinoma is less complete and local recurrence occurs sooner and more often after laparoscopic adrenalectomy than after open adrenalectomy. Surgery. 2012;152:1150-1157.
60. Leboulleux S, Deandreis D, Ghuzlan A Al et al. Adrenocortical carcinoma: is the surgical approach a risk factor of peritoneal carcinomatosis? Eur J Endocrinol. 2010;162:1147-1153
61. Schulick RD, Brennan MF. Long-term survival after complete resection and repeat resection in patients with adrenocortical carcinoma. Ann Surg Oncol. 1999;6(8):719-726.
62. Icard P, Chapuis Y, Andreassian B, et al. Adrenocortical carcinoma in surgically treated patients: a retrospective study on 156 cases by the French Association of Endocrine Surgery. Surgery. 1992;112(6):972-979.
63. Bellantone R, Ferrante A, Boscherini M, et al.: Role of reoperation in recurrence of adrenal cortical carcinoma: results from 188 cases collected in the Italian National Registry for Adrenal Cortical Carcinoma. Surgery. 1997,122:1212-1218.
64. Porpiglia F, Fiori C, Scarpa RM et al. The role of surgery in the management of recurrent adrenocortical carcinoma: results of a retrospective study. Eur Urol Suppl. 2009;8(4):305.
65. Weiss LM. Comparative histologic study of 43 metastasizing and nonmetastasizing adrenocortical tumors. Am J Surg Pathol. 1984;8(3):163-169.
66. Lau SK, Weiss LM. The Weiss system for evaluating adrenocortical neoplasms: 25 years later. Hum Pathol. 2009;40(6):757-768.
67. van Slooten H, Schaberg A, Smeenk D, Moolenar AJ. Morphologic characteristics of benign and malignant adrenocortical tumors. Cancer. 1985 Feb 15;55(4):766-773.
68. Blanes Aet al. Histologic criteria for adrenocortical proliferative lesions: value of mitotic figure variability. Am J Clin Pathol. 2007;127(3):398-408.
69. Филиппова ОВ. Адренокортикальный рак: клинические проявления и морфологическая диагностика / Филиппова О.В., Хмельницкая Н.М. // Медицинский альманах. 2011;5:113-116.
70. Hahner S, Fassnacht M. Mitotane for adrenocortical carcinoma treatment. Curr Opin Investig Drugs.2005;6:386-394.
71. Schteingart DE. Conventional and novel strategies in the treatment of adrenocortical cancer. Braz J Med Biol Res.2000;33:1197-1200.
72. Hague RV, May W, Cullen DR. Hepatic microsomal enzyme induction and adrenal crisis due to o,p_DDD therapy for metastatic adrenocortical carcinoma. Clin Endocrinol (Oxf).1989;31:51-57.
73. Dickstein G. Is there a role of low dose of mitotane as adjuvant therapy in adrenocortical carcinoma? J Clin Endocrinol Metab.1999;84:1488-1489.
74. Vassilopoulou-Sellin R, Guinee VF, Klein MJ, et al. Impact of adjuvant mitotane on the clinical course of patients with adrenocortical cancer. Cancer.1993;71:3119-3123.
75. Terzolo M, Angeli A, Fassnacht M Adjuvant mitotane treatment for adrenocortical carcinoma. N Engl J Med. 2007;356(23):2372.
76. Clinical trials gov. identifier NCT00777244, start 2008, update 2013.
77. Lubitz JA, Freeman L, Okun R Mitotane use in inoperable adrenalcortical carcinoma. JAMA.1973;223:1109-1112.
78. van Slooten H, Moolenaar AJ, van Seters AP, Smeenk D. The treatment of adrenocortical carcinoma with o,p_-DDD: prognostic implications of serum level monitoring. Eur J Cancer Clin Oncol.1984;20:47-53.
79. Haak HR, Hermans J, van de Velde CJ et al. Optimal treatment of adrenocortical carcinoma with mitotane: results in a consecutive series of 96 patients. Br J Cancer.1994;69:947-951.
80. Baudin E, Pellegriti G, Bonnay M et al. Impact of monitoring plasma 1,1-dichlorodiphenildichloroethane (o,p_DDD) levels on the treatment of patients with adrenocortical carcinoma. Cancer.2001;92:1385-1392.
81. Heilmann P, Wagner P, Nawroth PP, Ziegler R[Therapy of the adrenocortical carcinoma with Lysodren (o,p'-DDD). Therapeutic management by monitoring o,p_-DDD blood levels]. Med Klin.2001;96:371-377.
82. Becker D, Schumacher OP. o,p'DDD therapy in invasive adrenocortical carcinoma. Ann Intern Med.1975;82:677-679.
83. Boven E, Vermorken JB, van Slooten H, PinedoHM. Complete response of metastasized adrenal cortical carcinoma with o,p_-DDD. Case report and literature review. Cancer.1984;53:26-29.
84. Krzisnik C, Petric G, Jereb B. Complete response of metastatic adrenal cortical carcinoma to o,p_-DDD in a child. Pediatr Hematol Oncol.1988;5:65-69.
85. Lim MC, Tan YO, Chong PY, Cheah JS. Treatment of adrenal cortical carcinoma with mitotane: outcome and complications. Ann Acad Med Singapore.1990.
86. Decker RA, Kuehner ME. Adrenocortical carcinoma. Am Surg.1991;57:502-513.
87. Remond S, Bardet S, Charbonnel B. Complete and lasting remission of a metastatic malignant adrenocortical carcinoma under treatment with OP- _DDD alone. Presse Med.1992;21:865.
88. Ilias I, Alevizaki M, Philippou G, Anastasiou E, Souvatzoglou A. Sustained remission of metastatic adrenal carcinoma during long-term administration of low-dose mitotane. J Endocrinol Invest.2001;24:532-535.

89. Allolio B, Hahner S, Weismann D, Fassnacht M. Management of adrenocortical carcinoma. Clin Endocrinol (Oxf).2004;60:273-287. 19:540-544.
90. Fassnacht M, Libé R, Kroiss M, Allolio B. Adrenocortical carcinoma: a clinician's update. Nat Rev Endocrinol. 2011;7:323.
91. Cordon-Cardo C, O'Brien JP, Boccia J et al. Expression of the multidrug resistance gene product (P-glycoprotein) in human normal and tumor tissues. J Histochem Cytochem.1990;38:1277-1287.
92. Flynn SD, Murren JR, Kirby WM et al.P-glycoprotein expression and multidrug resistance in adrenocortical carcinoma. Surgery.1992;112:981-986.
93. Goldstein LJ, Galski H, Fojo A, et al. Expression of a multidrug resistance gene in human cancers. J Natl Cancer Inst.1989;81:116-124.
94. Fridborg H, Larsson R, Juhlin C, Rastad J, Akerstrom G, Backlin K, Nygren PP-glycoprotein expression and activity of resistance modifying agents in primary cultures of human renal and adrenocortical carcinoma cells. An-ticancer Res.1994;14:1009-1016.
95. Haak HR, van Seters AP, Moolenaar AJ, Fleuren GJ Expression of P-glycoprotein in relation to clinical manifestation, treatment and prognosis of adrenocortical cancer. Eur J Cancer.1993;29A:1036-1038.
96. Fassnacht M, Terzolo M, Allolio B et al. Combination chemotherapy in advanced adrenocortical carcinoma. FIRM-ACT Study GroupN Engl J Med. 2012;366(23):2189.
97. Martin Fassnacht, Matthias Kroiss, and Bruno Allolio. Update in Adrenocortical Carcinoma. J Clin Endocrinol Metab. 2013, 98(12):4551-4564.
98. Icard P, Goudet P, Charpenay 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;25:891-897.
99. Crucitti F, Bellantone R, Ferrante A, et al. The Italian Registry for Adrenal Cortical Carcinoma: analysis of a multiinstitutional series of 129 patients. The ACC Italian Registry Study Group. Surgery.1996;119:161-170.
100. Pommier RF, Brennan MF. An eleven-year experience with adrenocortical carcinoma. Surgery 1992;112:963-970; discussion, 970-971.
101. Soreide JA, Brabrand K, Thoresen SO. Adrenal cortical carcinoma in Norway, 1970–1984. World J Surg.1992;16:663-667; discussion, 668.
102. Vassilopoulou-Sellin R, Schultz PN. Adrenocortical carcinoma. Clinical outcome at the end of the 20th century. Cancer.2001;92:1113-1121.

ПОСТУПИЛА 25.01.2015