

Общественная организация
«Российская ассоциация эндокринологов»

**КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ
АДРЕНOKОРТИКАЛЬНОГО РАКА**

Москва
2015

Составление первичного текста: академик РАМН Мельниченко Г.А.,
д.м.н. Бельцевич Д.Г., проф., д.м.н. Кузнецов Н.С., Райхман А.О.

СОКРАЩЕНИЯ (в алфавитном порядке):

АГ - артериальная гипертензия

АКР - аденокортикальный рак

АКТГ - аденокортикотропный гормон

АРС - альдостерон-рениновое соотношение

ДЛТ - дистанционная лучевая терапия

ИГХ - иммуногистохимия

КТ - компьютерная томография

МРТ - магнитно-резонансная томография

МЭН - синдром множественных эндокринных неоплазий

ПГА - первичный гиперальдостеронизм

ПЭТ-¹⁸FDG - позитронно-эмиссионная томография с 18-фтордезоксиглюкозой

ТТГ - тиреотропный гормон

SUV (standartised uptake value) - накопительный критерий при ПЭТ-¹⁸ FDG

HU (единицы Хаунсфилда) - денситометрические показатели при проведении КТ

Общие положения

- 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 независимом обследовании каждого пациента с учетом индивидуальных обстоятельств.
- Для выражения качества определенных рекомендаций использованы термины **«рекомендовано»** для тезисов, выработанных на основании подавляющего большинства мнения экспертов (помечается как 1), и **«предлагается»** для рекомендаций, которые не сопровождаются подавляющей поддержкой экспертов (помечается как 2). По критериям доказательной медицины обозначение $\Theta\Theta\Theta$ использовано при низком уровне доказательности рекомендации, $\Theta\Theta\Theta$ – при среднем, и $\Theta\Theta\Theta$ - при высоком, $\Theta\Theta\Theta\Theta$ – при абсолютном.

Адренкортикальный 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 Кушинга (СК), и/или вирильного синдрома, или может быть случайно выявленной гормонально-неактивной опухолью надпочечника.

Редкость АКР обуславливает объективные трудности из-за отсутствия адекватных проспективных исследований и достаточного опыта лечения вне специализированных учреждений, концентрирующих данных больных. Однако, за рубежом в течение последних 30-40 лет проведены достаточно большие, как проспективные, так и ретроспективные исследования, часть из которых включают в себя до 500 пациентов. К сожалению, в России исследований с подобным числом пациентов не проводилось. В связи с этим, настоящие рекомендации, к сожалению, 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 (A. Berruti, E. Baudin, H. Gelderblom, H. R. et 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 vol. 23 — p131–138) [1]. Также не менее значимыми являются руководства, разработанные NCCN, крупнейшим мировым альянсом ведущих центров по изучению и разработки алгоритмов диагностики и лечения раковых заболеваний (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Neuroendocrine tumor, Version 1.2014) [2]. Данные клинические рекомендации, 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 составляет 0.5-2 случаев на миллион населения, что составляет 0.04-0.2% в структуре онкологической смертности [3]. Эпидемиологи-

ческие 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 анамнестически достаточно сложно.

Синдром Ли-Фраумени (Li-Fraumeni) связан с неактивной мутацией в *TP53*-гене-супрессоре опухолевого роста, характеризуется саркомой мягких тканей, раком молочной железы, новообразованиями мозга и АКР. Интересно, что мутации в *TP53* являются причиной высокой выявляемости 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 и АКР. 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 опухолевых хромосомах. 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 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 этой связи диагностика АКР рассматривается в рамках дифференциального диагноза с другими опухолями надпочечников, наиболее часто выявляемыми случайно.

Термин «инциденталома» надпочечника является собирательным, включающим 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, связанную с возможными: гиперкатехоламинемией, АКТГ-независимым гиперкортицизмом, первичным гиперальдостеронизмом. 1 0000.

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 Young W.F. и соавт., 2007 [8] частота АКР оценивалась чуть более 4%. Позднее, межклинический анализ [9] на большем числе пациентов продемонстрировал распространенность АКР среди инциденталом не более 1,9%.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 2. Исследование гормональной активности опухоли надпочечника строго регламентировано и его результаты должны учитываться для планирования предоперационной подготовки, объема операции, последующего наблюдения за больным. 1 0000.

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

В связи с 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 удельный вес 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].

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 [11], [12], [13].

Описаны протекающие с классическими гипертензивными кризами «феохромоцитомы», которые оказываются гормонально-неактивными аденомами коры надпочечника, или, что гораздо хуже – АКР [14].

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 под-

тверждающего теста предлагается использовать определение кортикотропина в утренние часы. 10000

Комментарий. Существующие международные клинические рекомендации в отношении диагностики гиперкортицизма имеют достаточную доказательную базу [15].

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 [16].

Ночной тест достаточно прост и выполняем 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 [17].

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

При инциденталоммах надпочечников определение суточного кортизола мочи обладает меньшей чувствительностью в сравнении с дексаметазоновым тестом и ночным сывороточным кортизолом [18], [19]. 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 Кушинга у пациентов с опухолями надпочечников [20]. 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 [15].

Возникновение послеоперационной острой надпочечниковой недостаточности является основной причиной, из-за которой диагностика субклинического гиперкортицизма является строго обязательной. Клинические проявления являются неспецифическими для послеоперационного периода и часто мимикрируют под другие осложнения (кровотечение, интоксикация, острый инфаркт миокарда и т.д.): отсутствие аппетита, слабость, тошнота, умеренная гипотония, вздутие живота, вечерние гектические подъемы температуры. Несвоевременно распознанные и не купированные, эти клинические проявления могут привести к фатальному исходу [21].

Опухоль коры надпочечника, автономно производящая кортизол, является причиной атрофии коры контрлатерального надпочечника. Если при манифестном синдроме Кушинга можно оценить продолжительность гиперкортицизма по давности клинических проявлений, то при субклинических формах длительность гиперкортицизма неизвестна. При длительном течении гиперкортицизма возможна необратимая атрофия коры, требующая длительной, если не пожизненной, заместительной терапии [22].

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. 1 0000.

Комментарий. Даже если клиническое течение феохромоцитомы было «бессимптомным», высокий уровень циркулирующих катехоламинов во время операции приводит к гипертензивным кризам, аритмиям, синдрому «неуправляемой гемодинамики» [23]. 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 [24].

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 интраоперационный выброс активных фракций может обуславливать дебютную симптоматику феохромоцитомы. В связи с этим всем пациентам с биохимически подтвержденной феохромоцитомой и параганглиомой необходимо проводить предоперационную подготовку, целью которой является нивелирование воздействия циркулирующих катехоламинов на адренорецепторы [25], [26], [27].

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. 1 0000.

Комментарий. Изолированная автономная гиперпродукция альдостерона при АКР встречается крайне редко. Альдостеронпродуцирующие опухоли морфологически выглядят как светлоклеточные аденомы небольших размеров [8]). Тестом первичной диагностики является оценка альдостерон-ренинового соотношения (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 [28], [29].

РЕКОМЕНДАЦИЯ 6. При клиническом подозрении на изолированную или сочетанную (с гиперкортизолизмом) опухолевую гиперпродукцию половых гормонов рекомендована лабораторная верификация гормонального статуса. 1 0000.

Комментарий. Клинические проявления в разных возрастных группах несколько отличаются. 40% взрослых с АКР имеют гормонально-неактивную опухоль, обнаруженную случайно или в результате диагностики экстраадrenalовых заболеваний. У 60 % взрослых опухоли гормонально активны. Синдром смешанной гормональной продукции (гиперкортицизм и вирилизация) отмечается у 30-40%, изолированный синдром Кушинга у 25-35%, и изолированная гиперпродукция андрогенов отмечается у 20 % больных. Изолированные эстроген- и альдостеронпродуцирующие опухоли являются раритетом, 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;
- плотность в тканевую фазу контрастирования;
- плотность в отсроченную (через 10 мин. после введения контраста) фазу контрастирования.

При получении высокоплотных КТ-значений в нативную фазу, задержки контраста в фазе wash-out - злокачественный потенциал опухоли должен оцениваться, как высокий. 1 0000.

При небольших размерах опухоли (до 4 см) в качестве верифицирующего метода предлагается выполнение ПЭТ¹⁸ФДГ. Высокая метаболическая активность опухоли (SUV более 3) является критерием, верифицирующим злокачественный потенциал опухоли. 20000

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. По данным Mantero и соавт. [30], при изучении итальянского регистра [31] риск злокачественного поражения при опухоли более 4 см составляет около 25%. 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 злокачественного потенциала 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. Вероятность метастатического поражения рассматривается при соответствующем анамнезе.

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 wash-out.

В случае подозрения на АКР или метастазы при КТ-плотных образованиях малого размера (например, до 4 см) рекомендовано проведение ПЭТ с ¹⁸FDG, так как метод позволяет определить не только насыщенность опухолевых липидов, но и метаболическую активность образования. Если определяемый при ПЭТ-¹⁸FDG накопительный критерий SUV (standartised uptake value) более 3, то вероятность злокачественного поражения приближается к абсолютным значениям [32], [33], [34], [35], [36].

РЕКОМЕНДАЦИЯ 8. Пункционная биопсия при опухоли надпочечника может выполняться при подозрении на его метастатическое поражение. В дифференциальном диагнозе других опухолей надпочечника пункционная биопсия не имеет доказанных преимуществ, ассоциируется с низкой чувствительностью, специфичностью и высокой вероятностью осложнений. 1 ӨӨӨ.

Комментарий. Известный онкологический принцип необходимости морфологической предоперационной верификации опухоли в варианте с надпочечниковыми опухолями был поставлен под сомнение рядом исследований [37], [38].

Тотальное выполнение пункционной биопсии опухолей надпочечников не продемонстрировало улучшения дифференциальной диагностики инциденталом, напротив, привело к росту осложнений, ложноположительным и ложноотрицательным заключениям. В настоящий момент пункция целесообразна лишь при подозрении на метастатическое поражение надпочечников, где чувствительность цитологического исследования составляет 80-86%. При других вариантах надпочечниковых опухолей диагностическая ценность предоперационной пункционной биопсии неудовлетворительна (чувствительность не превышает 65%) [39].

Попытки верификации диагноза феохромоцитомы с помощью цитологического исследования датируются периодом, когда отсутствовала возможность качественной диагностики опухолевой гиперкатехоламинемии [40], [41].

В настоящий момент пункционная биопсия для диагностики феохромоцитомы не рекомендована [42].

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

Крайне интересна работа W. Saeger и соавт. [43], в которой оценивается диагностическая ценность кор-биопсии, произведенной ex-vivo на удаленных опухолях

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* должна быть оценена в рамках дальнейших мультицентровых исследований.

Стадирование АКР.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 9. Для определения лечебной тактики при АКР рекомендовано тщательное топическое обследование в отношении возможных метастазов, опухолевых тромбов и местного распространения опухоли. 1 0000.

Комментарий. 80% взрослых больных на момент выявления имеют размер опухоли не менее 10 см, у 30-40% пациентов предоперационно выявляются метастазы [44], [45]. Вероятность наличия отдаленных метастазов при опухолях более 10 см по данным послеоперационного наблюдения составляет более 80%(!).

Опухолевое стадирование АКР может осуществляться по TNM (T – tumor (опухоль), N – node (лимф. 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 [46], [47].

ENSAT	TNM	Определение
I	T ₁ N ₀ M ₀	Размер <5 см
II	T ₂ N ₀ M ₀	Размер >5 см
III	T ₁₋₂ N ₁ M ₀ T ₃₋₄ N ₀₋₁ M ₀	Метастазы в лимфоузлах, опухолевая инфильтрация в соседние органы и почку и/или тромбоз нижней полой вены
IV	T ₁₋₄ N ₁₋₂ M ₁	Отдаленные метастазы

Определение распространенности процесса крайне важно с точки зрения выбора лечебной тактики. В спектр исследований при поиске метастазов необходимо

проведение 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 с 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 10. 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. 1 0000.

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 прогрессированием размеров опухоли и высокой вероятностью метастазирования. Если на момент обнаружения опухоли метастазы не выявляются, то выгода операции очевидна, т.к. нацелена на полное излечение.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 11. 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. 1 0000.

Комментарий. Среди наиболее частых проблем, возникающих при проведении оперативного лечения по поводу АКР:

- компрессия нижней полой вены, инфильтрация стенки нижней полой вены опухолью. Клинически выраженного синдрома нижней полой вены, как правило, не отмечается в связи с постепенной адаптацией к венозной гипертензии системы кава-портакавальных анастомозов. Дополнительными диагностическими методами являются восходящая каваграфия, доплерографическое исследование кровотока в крупных венозных сосудах. Исходом операции может стать перевязка нижней полой вены или ее протезирование;

- инвазивный опухолевый рост в нижнюю поверхность печени, печеночно-12-типерстную связку, поджелудочную железу, почку. Проблема сопряжена с возможным расширением объема операции до резекции печени, необходимостью наружного или внутреннего желчеотведения, резекции поджелудочной железы, спленэктомии, нефрэктомии или резекции верхнего полюса почки;

- высокая вероятность эмболических осложнений 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 с одномоментным переливанием больших объемов компонентов крови;
- наличием опухолевых тромбов;
- отсутствием предоперационных профилактических мероприятий, снижающих риск тромбоемболии.

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 связано с местным рецидивом 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 R₀-резекции [48], [49], [50].

Преимущества превентивной лимфаденэктомии при АКР продемонстрированы в исследовании Reibetanz J. и соавт. [51], где на достаточно большой выборке пациентов доказано статистически достоверное улучшение показателей безрецидивной

выживаемости и АКР-ассоциированной смертности у больных с R0-резекцией. В качестве дополнительного довода приводится факт, что в группе с лимфодиссекцией средний размер опухоли был достоверно больше и мультивисцеральная резекция выполнялась чаще, однако, несмотря на это, достигнуты лучшие результаты. В исследовании Gaujoux S. и соавт. [52] 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.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 12. Эндоскопическая адреналэктомия может быть выполнена в специализированных центрах при АКР I и II стадии (ENSAT). При большей распространенности процесса целесообразность эндоскопического вмешательства сомнительна, так как в большей степени зависит от эндоскопической квалификации хирурга, возможности выполнения лимфаденэктомии и адекватной ревизии соседних органов. 2 0000.

Комментарий. О преимуществах и недостатках эндоскопического доступа дискуссия не утихает, поиск правильного решения осложняется отсутствием многочисленных по составу больных исследований, отсутствием правильной рандомизации, сильным влиянием на результат эндоскопического 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 [53], [54].

Американские исследователи показали в двух работах значительно худшие результаты для эндоскопического доступа [55], [56], однако критерии включения были менее жесткими, чем в европейских исследованиях, были анализированы осложнения и при больших размерах опухолей. В связи с неоднородностью дизайна исследований, отсутствием отбора больных с начальными стадиями заболевания для эндоскопического вмешательства в американских исследованиях сложно сделать однозначное заключение о применимости эндоскопического метода при более распространенных формах АКР.

Послеоперационная диагностика АКР.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 13. Морфологическое исследование опухоли надпочечника должно включать одну из принятых систем балльной оценки злокачественного потенциала опухоли и иммуногистохимическое исследование для оценки ее органной принадлежности. При констатации злокачественного потенциала опухоли принципиально важна оценка пролиферативного индекса Ki-67 для оценки прогноза агрессивности заболевания. 1 0000.

Комментарий. Послеоперационная диагностика. В настоящее время наиболее распространена панель по критериям световой микроскопии Weiss [57], [58].

Каждый из 9 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 H. van Slooten и соавт. [59] 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 инвазия 3,3 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 [60], [61], 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 Rо-резекции составляет не менее 80%. Прогностическое значение других маркеров ИГХ в отношении АКР в настоящий момент находится в стадии исследования и накопления анализируемого материала.

Химиотерапия АКР.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 14. После выполнения Rо-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 мониторинга и, при условии его переносимости, рекомендованный диапазон терапевтической концентрации составляет от 14 до 20 мг/л. При отсутствии рецидива АКР адьювантное лечение проводится от 2 до 5 лет. 2 0000.

Комментарий. В 2004 г. по решению ЕМА (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, спе-

цифично 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, снижает интенсивность надпочечникового стероидогенеза [62], [63].

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, в связи с редкостью заболевания, с другой - бюрократическими препонами, особенностями инициации процедуры регистрации. 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.

При мультицентровом анализе эффективности митотана при распространенных формах АКР (IV стадия ENSAT) у 246 пациентов в 26% наблюдений отмечен объективный ответ в соответствии с критериями RECIST на терапию митотаном (11 больных – полный ответ, 52 – частичный ответ) [62]. 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) [64].

Нужно отметить, что 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 [65], [66], [67], [68].

- независимо от достижения целевой терапевтической концентрации отмечается увеличение общей выживаемости, более длительной при целевых значениях митотана в крови [69], [70], [71], [72], [73], [74], [75], [76].
- на фоне приема митотана в большинстве наблюдений удается контролировать проявления гиперкортицизма [49].
- достижение целевой концентрации митотана в крови не всегда зависит от принимаемой дозы препарата, в большей степени зависит от кумуляции дозы, связанной с длительным периодом полужизни препарата, что доказывает необходимость тщательного мониторинга уровня митотана в крови и постоянной коррекции дозы [67], [68].
- митотан имеет узкий терапевтический диапазон дозирования, ограниченный, с одной стороны, необходимостью быстрее 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 приема препарата (см. таб. «побочные эффекты») [49].
- уменьшение уровня глюкокортикоидов в крови связано не только с адренолитической активностью митотана, но и с его индукцией печеночного клиренса стероидов [77], 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.

Таб. 1. 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
Вираз печеночных ферментов (в основном γ -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

В связи с высокой частотой (до 85%) рецидивирования АКР после адекватного хирургического лечения (R₀-резекция) определение эффективности митотана в качестве адъювантной терапии стало приоритетной задачей. Исследования, проводимые до 2006 года, 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 [78], [79].

В мультицентровом исследовании немецко-итальянского регистра больных АКР [80] анализированы результаты лечения 177 больных и продемонстрировано увеличение безрецидивного периода при проведении адъювантной терапии – 42 месяца против 10 и 25 месяцев 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 межклиническом европейском исследовании ADJUVO [81]. При отсутствии проведения адъювантной терапии при

адекватной резекции в течение 5-ти лет только у 30% пациентов отсутствует рецидив заболевания [82]. 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 отмечалась только у 32% пациентов (исследование ADJUVO). Таким образом, митотан показал значительную эффективность в отношении безрецидивной выживаемости после R₀-резекций и улучшение показателей общей выживаемости при распространенных формах АКР.

Цитотоксическая терапия.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 15. 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. 1 0000.

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

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 multidrug 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 [83], [84], [85]. 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 [86], [87].

Наиболее успешным сочетанием препаратов полихимиотерапии признан "итальянский" протокол: в качестве составляющих используются этопозид, доксорубин и цисплатин, на фоне постоянного приема митотана (схема EPD-M) исследование FIRM-ACT (FIRM-ACT ClinicalTrials.gov number, NCT00094497.), на данный момент завершено, включало 304 пациента с распространенным вариантом АКР. При сравнении частоты ответа на терапию EPD-M в сравнении со схемой стрептозотцин+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) [88].

Дистанционная лучевая терапия (ДЛТ).

ДЛТ является методом выбора для терапии костных и мозговых метастазов (30-40 Грей). Рабочая группа ENSAT рекомендует рассмотреть ДЛТ в качестве дополнительного метода местного воздействия, когда невозможно хирургическое лечение и/или при нарушении капсулы опухоли в момент ее удаления.

Прогноз.

В основном зависит от стадии заболевания: 5-ти летняя выживаемость при I стадии – составляет 60%, для II стадии 58%, при III – 24%, при IV – 0(!) соответственно. Общая, неранжированная по стадиям, пятилетняя выживаемость колеблется от 16 до 38%. Средняя выживаемость при IV ст. менее 12 мес. [89], [90], [91], [92], [93].

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

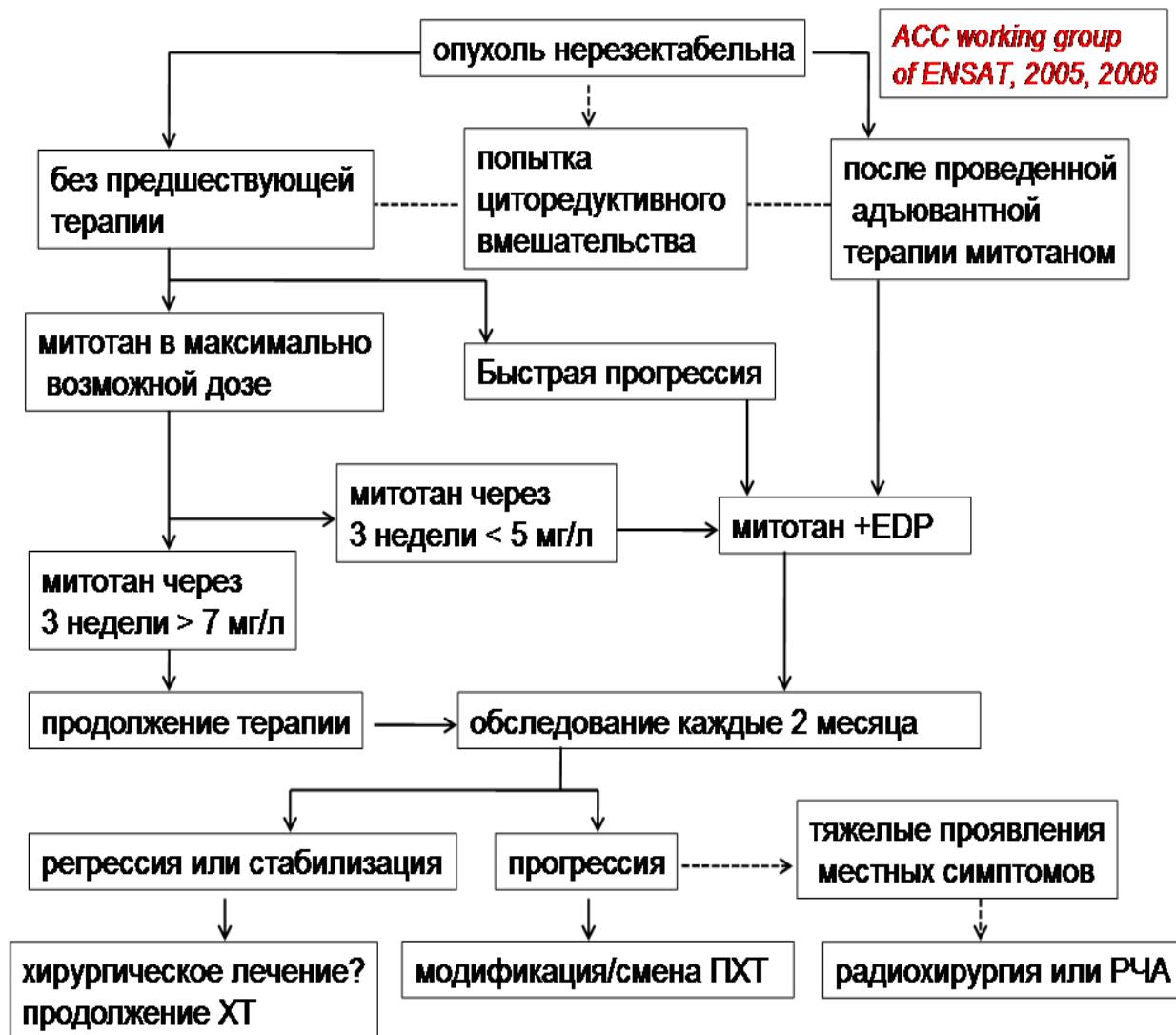
Определенный оптимизм связан с разработкой "стандарта" химиотерапии, и развитием новых подходов в химиотерапии (воздействие на опухолевый ангиогенез, появление низкомолекулярных ингибиторов ферментов, иммунные и генетические методы влияния на опухолевый рост).

ПРИЛОЖЕНИЕ

Таб. 2. АЛГОРИТМ ЛЕЧЕНИЯ ПРИ РЕЗЕКТАБЕЛЬНОМ АКР.



Таб. 3. 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 !!!!
- оценивать минералкортикоидную недостаточность по уровню электролитов, коррекция - флудрокортизон (кортинефф)
- 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 адьювантной 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
 - Достигнутой терапевтической концентрацией (**14-20 мг/л**)
- Проверять уровень митотана в крови каждые 4-8 недель до достижения целевой зоны
- При достижении целевой зоны каждые 3 мес. в течение 2 лет, затем через более длительные интервалы
- Клиническая и топическая оценка
- Определение уровня митотана в крови (а также при возникновении побочных эффектов)
- Побочные эффекты:
 - незначительные – продолжить митотан, лечить симптомы
 - значительные – вернуться к последней переносимой дозе, лечить симптомы
 - тяжелые – прекратить митотан, провести специфическое лечение симптомов, затем начать митотан с малых доз

Протокол EDP/M.

- Этопозид, доксорубицин, цисплатин + митотан

Каждые 28 дней

- 1 день 40 мг/м² – доксорубицин
- 2 день 100 мг/м² – этопозид
- 3 и 4 день – 100 мг/м² – этопозид + 40 мг/м² – цисплатин

или

- 1 и 8 день - доксорубицин 20 мг/м²,
- 1 и 9 день - цисплатин 40 мг/м²,
- 5-7 день - этопозид 100 мг/м²,

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

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.

Оценка основных (target lesions) очагов опухолевого поражения (роста).

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.

Оценка дополнительных (non-target lesions) очагов опухолевого поражения (роста).

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;
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.

Критерии адекватности операции

R0	полная резекция с отсутствием признаков опухолевого роста при гистопатологическом исследовании
R1	признаки опухолевого роста в краях удаленной ткани при гистологическом исследовании
R2	остатки опухоли, макроскопически видимые во время операции

Литература

1. A. Berruti, E. Baudin, H. Gelderblom, H. R. Haak, F. Porpiglia, M. Fassnacht, G. Penteroudakis - 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 — p131–138
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, Nies C, Goretzki PE, Rothmund M, Roher HD Adrenal involvement in multiple endocrine neoplasia type 1. - 2002 - *World J Surg* 26:891-896.
5. Gicquel C, Le Bouc Y Molecular markers for malignancy in adrenocortical tumors.- 1997 - *Horm Res* 47:269-272.
6. Бельцевич Д. Г., Кузнецов Н. С., Солдатова Т. В., Ванушко В. Э. Инциденталома надпочечников // *Эндокринная хирургия*. 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 and 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. *European Journal of Endocrinology* – 2009. -Vol 161 513–527.
10. Libe R, Dall'Asta C, Barbetta L, Baccarelli A, Beck-Peccoz P, Ambrosi B Long-term follow-up study of patients with adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol*. 2002 - 147:489–494. Terzolo M, Reimondo G, Bovio S, Angeli A Subclinical Cushing's syndrome. *Pituitary* 2004 - 7:217–223
11. 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 Jun;36(6):1382-8.
12. Li XG, Zhang DX, Li X, Cui XG, Xu DF, Li Y, Gao Y, Yin L, Ren JZ Adrenocorticotrophic hormone-producing pheochromocytoma: a case report and review of the literature. - *Chin Med J (Engl)*. 2012 Mar;125(6):1193-6.

13. 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 Sep;25(9):624-7.
14. Gardet V et al. Lessons from an unpleasant surprise: a biochemical strategy for the diagnosis of pheochromocytoma. *J Hypertens* 2001-19: 1029–1035.
15. L.K. Nieman, B.M.K. Biller, J. W. Findling, J. Newell-Price, M.O. Savage, P.M. Stewart, and V.M. Montori. The diagnosis of Cushing's syndrome: an endocrine society clinical practice guideline *Journal of Clin Endoc & Met*, 2008, 93(5): 1526–1540.
16. Newell-Price J, Trainer P, Besser M, Grossman A 1998 The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome and pseudo-Cushing's states. *Endocr Rev* 19:647–672
17. Pecori Giraldi F, Ambrogio AG, De Martin M, Fatti LM, Scacchi M, Cavagnini F 2007 Specificity of first-line tests for the diagnosis of Cushing's syndrome: assessment in a large series. *J Clin Endocrinol Metab* 92:4123–4129.
18. Tsagarakis S, Vassiliadi D, Thalassinou N 2006 Endogenous subclinical hypercortisolism: diagnostic uncertainties and clinical implications. *J Endocrinol Invest* 29:471–482 23.
19. Mitchell IC, Auchus RJ, Juneja K, Chang AY, Holt SA, Snyder WH, 3rd, Nwariaku FE 2007 "Subclinical Cushing's syndrome" is not subclinical: improvement after adrenalectomy in 9 patients. *Surgery* 142:900–905.
20. Mitchell IC, Auchus RJ, Juneja K, Chang AY, Holt SA, Snyder WH, 3rd, Nwariaku FE 2007 "Subclinical Cushing's syndrome" is not subclinical: improvement after adrenalectomy in 9 patients. *Surgery* 142:900–905.
21. Barzon L, Fallo F, Sonino N, Boscaro M. Development of overt Cushing's syndrome in patients with adrenal incidentaloma. *Eur J Endocrinol* 2002;146: 61-6.
22. Reincke M Subclinical Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000 – 29:43–56.
23. Pacak K Preoperative management of the pheochromocytoma patient. 2007 *J Clin Endocrinol* 2278 *Metab* 92:4069-4079.
24. Williams DT, Dann S, Wheeler MH Pheochromocytoma--views on current management. 2003 *Eur J Surg Oncol* 29:483-90.
25. Kinney MA et al. Perioperative management of pheochromocytoma. 2002 *J Cardiothorac Vasc Anesth* 16: 359–369

26. Pacak K et al. Recent advances in genetics, diagnosis, localization, and treatment of pheochromocytoma. 2001 Ann Intern Med 134: 315–329
27. Дедов ИИ, Бельцевич ДГ, Кузнецов НС, Мельниченко ГА. Феохромоцитома. Москва, РФ: Практик. медицина; 2005. с. 47–70.
28. An Endocrine Society Clinical Practice Guidelines. Case Detection, Diagnosis, and Treatment of Patients with Primary Aldosteronism. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, September 2008, 93 (9):3266-3281.
29. Трошина Е.А., Бельцевич Д.Г., Молашенко Н.В. Диагностика и дифференциальная диагностика первичного гиперальдостеронизма. Клиническая медицина 2009;5:15–20.
30. Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, et al. A survey on adrenal incidentaloma in Italy. 2000 - Study Group on Adrenal Tumors of the Italian Society of Endocrinology. J Clin Endocrinol Metab. Feb;85(2):637-44.
31. 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;47:279-83.
32. U. Metser E. Miller, H Lerman, G Lievshitz, S Avital, E Even-Sapir. - ¹⁸F-FDG PET/CT in the Evaluation of Adrenal Masses. –J Nucl Med - 2006-vol. 47 № 1. P. 32-37.
33. M. Blake, P. Prakash, C. Cronin. PET/CT for Adrenal Assessment - Am J Roentgenology, 2010, V 195, N 2, 195.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. Harisinghani MG, Maher MM, Hahn PF, et al. Predictive value of benign percutaneous adrenal biopsies in oncology patients. Clin Radiol 2002;57:898-901.
38. Arellano RS, Harisinghani MG, Gervais DA, Hahn PF, Mueller PR. Imageguided percutaneous biopsy of the adrenal gland: review of indications, technique, and complications. Curr Probl Diagn Radiol 2003;32:3-10.

39. Welch TJ, Sheedy PF II, Stephens DH, Johnson CM, Swensen SJ. Percutaneous adrenal biopsy: review of a 10-year experience. *Radiology* 1994;193:341-4.
40. Casola G, Nicolet V, van Sonnenberg E, et al. Unsuspected pheochromocytoma: risk of blood-pressure alterations during percutaneous adrenal biopsy. *Radiology* 1986;159:733-5.
41. McCorkell SJ, Niles NL. Fine-needle aspiration of catecholamine-producing adrenal masses: a possibly fatal mistake. *AJR Am J Roentgenol* 1985;145:113-4.
42. Pacak K, Eisenhofer G, Ahlman H, Bornstein SR, Gimenez-Roqueplo AP, Grossman AB, Kimura N, Mannelli M, McNicol AM, Tischler AS 2007 pheochromocytoma: recommendations for clinical practice from the First International Symposium. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 3:92–102.
43. W. Saeger, M. Fassnacht, R. Chita. - High Diagnostic Accuracy of Adrenal CoreBiopsy: Results of the German and Austrian Adrenal Network Multicenter Trial in 220 Consecutive Patients. *Human pathology* – 2003, v. 34, No. 2 – p.180-186.
44. Dackiw AP, Lee JE, Gagel RF, Evans DB - Adrenal cortical carcinoma. – 2001 - *World J Surg* 25:914-926
45. Ng L, Libertino JM - Adrenocortical carcinoma: diagnosis, evaluation and treatment. – 2003 - *J Urol* 169:5-11
46. 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.
47. 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.
48. 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.
49. Allolio B, Fassnacht M. Clinical review: Adrenocortical carcinoma: clinical update. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:2027.
50. 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].

51. 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.
52. Gaujoux S; Brennan MF Recommendation for standardized surgical management of primary adrenocortical carcinoma. *Surgery*; 2012 Jul; 152(1):123-32.
53. Porpiglia F, Miller BS, Manfredi M, et al. A debate on laparoscopic versus open adrenalectomy for adrenocortical carcinoma. *Horm Cancer* 2011; 2:372.
54. 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.
55. McCauley LR, Nguyen MM. Laparoscopic radical adrenalectomy for cancer: long-term outcomes. *Curr Opin Urol* 2008; 18:134.
56. Gonzalez RJ, Shapiro S, Sarlis N, Vassilopoulou-Sellin R, Perrier ND, Evans DB, Lee JE Laparoscopic resection of adrenal cortical carcinoma: a cautionary note. *Surgery*. 2005;138(6):1078.
57. Weiss LM, *Am J Surg Pathol*. 1984 Mar; 8(3):163-9.
58. Lau SK, Weiss LM The Weiss system for evaluating adrenocortical neoplasms: 25 years later. *Hum Pathol*. 2009 Jun;40(6):757-68.
59. van Slooten H., Schaberg A., Smeenk D., Moolenaar A.J. Morphologic characteristics of benign and malignant adrenocortical tumors. *Cancer*. 1985 Feb 15;55(4):766-73.
60. Blanes A, et al. Histologic criteria for adrenocortical proliferative lesions: value of mitotic figure variability. *Am J Clin Pathol*. 2007 Mar;127(3):398-408.
61. Филиппова О.В. Адrenокортикальный рак: клинические проявления и морфологическая диагностика / Филиппова О.В., Хмельницкая Н.М. // Медицинский альманах. – 2011. – №5. – С. 113 – 116.
62. Hahner S, Fassnacht M 2005 Mitotane for adrenocortical carcinoma treatment. *Curr Opin Investig Drugs* 6:386–394
63. Schteingart DE 2000 Conventional and novel strategies in the treatment of adrenocortical cancer. *Braz J Med Biol Res* 33:1197–1200
64. Lubitz JA, Freeman L, Okun R 1973 Mitotane use in inoperable adrenocortical carcinoma. *JAMA* 223:1109–1112.
65. van Slooten H, Moolenaar AJ, van Seters AP, Smeenk D 1984 The treatment of adrenocortical carcinoma with o,p_-DDD: prognostic implications of serum level monitoring. *Eur J Cancer Clin Oncol* 20:47–5.

66. Haak HR, Hermans J, van de Velde CJ, Lentjes EG, Goslings BM, Fleuren GJ, Krans HM 1994 Optimal treatment of adrenocortical carcinoma with mitotane: results in a consecutive series of 96 patients. *Br J Cancer* 69:947–951.
67. Baudin E, Pellegriti G, Bonnay M, Penfornis A, Ianche A, Vassal G, Schlumberger M 2001 Impact of monitoring plasma 1,1-dichlorodiphenildichloroethane (o,p_ddd) levels on the treatment of patients with adrenocortical carcinoma. *Cancer* 92:1385–1392.
68. Heilmann P, Wagner P, Nawroth PP, Ziegler R 2001 [Therapy of the adrenocortical carcinoma with Lysodren (o,p'-ddd). Therapeutic management by monitoring o,p_-ddd blood levels]. *Med Klin* 96:371–377;
69. Becker D, Schumacher OP 1975.- o,p'ddd therapy in invasive adrenocortical carcinoma. *Ann Intern Med* 82:677–679.
70. Boven E, Vermorken JB, van Slooten H, Pinedo HM 1984 Complete response of metastasized adrenal cortical carcinoma with o,p_-ddd. Case report and literature review. *Cancer* 53:26–29.
71. Krzisnik C, Petric G, Jereb B 1988 Complete response of metastatic adrenal cortical carcinoma to o,p_-ddd in a child. *Pediatr Hematol Oncol* 5:65–69.
72. Lim MC, Tan YO, Chong PY, Cheah JS 1990 Treatment of adrenal cortical carcinoma with mitotane: outcome and complications. *Ann Acad Med Singapore*.
73. Decker RA, Kuehner ME 1991 Adrenocortical carcinoma. *Am Surg* 57:502– 513.
74. Remond S, Bardet S, Charbonnel B 1992 [Complete and lasting remission of a metastatic malignant adrenocortical carcinoma under treatment with OP- _ddd alone]. *Presse Med* 21:865.
75. Ilias I, Alevizaki M, Philippou G, Anastasiou E, Souvatzoglou A 2001 Sustained remission of metastatic adrenal carcinoma during long-term administration of low-dose mitotane. *J Endocrinol Invest* 24:532–535.
76. Allolio B, Hahner S, Weismann D, Fassnacht M 2004 Management of adrenocortical carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 60:273–287 19:540–544.;
77. Hague RV, May W, Cullen DR 1989 Hepatic microsomal enzyme induction and adrenal crisis due to o,p_ddd therapy for metastatic adrenocortical carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 31:51–57.
78. Dickstein G 1999 Is there a role of low dose of mitotane as adjuvant therapy in adrenocortical carcinoma? *J Clin Endocrinol Metab* 84:1488–1489.

79. Vassilopoulou-Sellin R, Guinee VF, Klein MJ, Taylor SH, Hess KR, Schultz PN, Samaan NA 1993 Impact of adjuvant mitotane on the clinical course of patients with adrenocortical cancer. *Cancer* 71:3119–3123
80. Terzolo M, Angeli A, Fassnacht M Adjuvant mitotane treatment for adrenocortical carcinoma. *N Engl J Med.* 2007;356(23):2372.
81. Clinical trials gov. identifier NCT00777244, start 2008, update 2013.
82. Fassnacht M, Libé R, Kroiss M, Allolio B. Adrenocortical carcinoma: a clinician's update. *Nat Rev Endocrinol* 2011; 7:323.
83. Cordon-Cardo C, O'Brien JP, Boccia J, Casals D, Bertino JR, Melamed MR Expression of the multidrug resistance gene product (P-glycoprotein) in human normal and tumor tissues. - 1990 - *J Histochem Cytochem* 38:1277-1287.
84. Flynn SD, Murren JR, Kirby WM, Honig J, Kan L, Kinder BK P-glycoprotein expression and multidrug resistance in adrenocortical carcinoma. - 1992 - *Surgery* 112:981-986.
85. Goldstein LJ, Galski H, Fojo A, Willingham M, Lai SL, Gazdar A, Pirker R, Green A, Crist W, Brodeur GM, Lieber M, Cossman J, Gottesman MM, Pastan I Expression of a multidrug resistance gene in human cancers. - 1989 - *J Natl Cancer Inst* 81:116-124.
86. Fridborg H, Larsson R, Juhlin C, Rastad J, Akerstrom G, Backlin K, Nygren P P-glycoprotein expression and activity of resistance modifying agents in primary cultures of human renal and adrenocortical carcinoma cells. – 1994 - *An-ticancer Res* 14:1009-1016.
87. Haak HR, van Seters AP, Moolenaar AJ, Fleuren GJ Expression of P-glycoprotein in relation to clinical manifestation, treatment and prognosis of adrenocortical cancer. - 1993 - *Eur J Cancer* 29A:1036-1038.
88. Fassnacht M, Terzolo M, Allolio B, et al. Combination chemotherapy in advanced adrenocortical carcinoma. FIRM-ACT Study Group *N Engl J Med.* 2012;366(23):2189.
89. Icard P, Goudet P, Charpenay C, 2001 Adrenocortical carcinomas: surgical trends and results of a 253-patient series from the French Association of Endocrine Surgeons Study Group. *World J Surg* 25:891–897.
90. Crucitti F, Bellantone R, Ferrante A, Boscherini M, Crucitti P 1996 The Italian Registry for Adrenal Cortical Carcinoma: analysis of a multiinstitutional series of 129 patients. The ACC Italian Registry Study Group. *Surgery* 119:161–170.
91. Pommier RF, Brennan MF 1992 An eleven-year experience with adrenocortical carcinoma. *Surgery* 112:963–970; discussion, 970–971.

92. Soreide JA, Brabrand K, Thoresen SO 1992 Adrenal cortical carcinoma in Norway, 1970–1984. *World J Surg* 16:663– 667; discussion, 668.
93. Vassilopoulou-Sellin R, Schultz PN 2001 Adrenocortical carcinoma. Clinical outcome at the end of the 20th century. *Cancer* 92:1113–1121.