



**ОБЩЕРОССИЙСКИЙ СОЮЗ ОБЩЕСТВЕННЫХ ОБЪЕДИНЕНИЙ  
АССОЦИАЦИЯ ОНКОЛОГОВ РОССИИ**

## **ПРОЕКТ**

# **КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ РАКА КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ (АДРЕНОКОРТИКАЛЬНОГО РАКА)**

**Коллектив авторов ( в алфавитном порядке): Бельцевич Д.Г., Бохан В.Ю., Горбунова  
В.А., Коломейцева А.А., Кузнецов Н.С., Мельниченко Г.А., Переводчикова Н.И.,  
Стилиди И.С.**

Москва 2014

## **СОКРАЩЕНИЯ** (в алфавитном порядке):

**АКР** - аденокортикальный рак

**АКТГ** - аденокортикотропный гормон

**ДЛТ** - дистанционная лучевая терапия

**ИГХ** - иммуногистохимия

**КТ** - компьютерная томография

**МРТ** - магнитно-резонансная томография

**МЭН** - синдром множественных эндокринных неоплазий

**ПЭТ-<sup>18</sup>FDG** - позитронно-эмиссионная томография с 18-фтордезоксиглюкозой

**ТТГ** - тиреотропный гормон

**SUV** (standartised uptake value) - накопительный критерий при ПЭТ-<sup>18</sup> FDG

**HU** (единицы Хаунсфилда) - денситометрические показатели при проведении КТ

## **1.Методология**

### ***Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:***

Поиск в электронных базах данных

### ***Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств:***

Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в электронные библиотеки, базы данных (например, MEDLINE, Pub|med и др.). Глубина поиска составила 5 лет.

### ***Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:***

Консенсус экспертов

Оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой (табл.1).

*Таблица 1. Уровни доказательности и градации рекомендаций Американского общества клинической онкологии (ASCO)*

<b><i>Уровень и тип доказательности</i></b>	
<b>I</b>	Доказательства полученные в результате мета-анализа большого числа хорошо сбалансированных рандомизированных исследований. Рандомизированные исследования с низким уровнем ложноположительных и ложноотрицательных ошибок
<b>II</b>	Доказательства основаны на результатах не менее одного хорошо сбалансированного рандомизированного исследования. Рандомизированные исследования с высоким уровнем ложноположительных и ложнонегативных ошибок

III	Доказательства основаны на результатах хорошо спланированных нерандомизированных исследований. Контролируемые исследования с одной группой больных, исследования с группой исторического контроля и т.д.
IV	Доказательства, полученные в результате нерандомизированных исследований. Непрямые сравнительные, описательно корреляционные исследования и исследования клинических случаев
V	Доказательства основаны на клинических случаях и примерах
<b><i>Градации рекомендаций</i></b>	
A	Доказательство I уровня или устойчивые многочисленные данные II, III или IV уровня доказательности
B	Доказательства II, III или IV уровня, считающиеся в целом устойчивыми данными
C	Доказательства II, III или IV уровня, но данные в целом неустойчивые
D	Слабые или несистематические экспериментальные доказательства

***Описание методов, использованных для анализа доказательств:***

При отборе публикаций, как потенциальных источников доказательств, использованная в каждом исследовании методология изучается для того, чтобы убедиться в ее правильности и обоснованности. Результат изучения влияет на уровень доказательности, присваиваемый публикации, что в свою очередь влияет на силу вытекающих из нее рекомендаций.

**Определение, эпидемиология**

Адренкортикальный рак (АКР) – редкая злокачественная опухоль, исходящая из коркового слоя надпочечников, агрессивностью клинического течения и, до настоящего момента, неблагоприятным лечебным прогнозом. АКР может быть гормонально-активным, являясь причиной синдрома Кушинга (в том числе субклинического), и/или вирильного синдрома, или может быть гормонально неактивным и проявляться общими, нехарактерными симптомами. Часть случаев АКР может выявляться как инсиденталомы надпочечника.

Редкость АКР обуславливает объективные трудности из-за отсутствия проспективных, рандомизированных исследований, и достаточного опыта лечения вне специализированных учреждений. Клинические рекомендации, на настоящий момент, являются основными согла-

сительными документами, регулирующими положения практической деятельности врачей при АКР.

Диагностические и лечебные опции в отношении пациентов с АКР требуют мультидисциплинарного подхода, с участием хирургов-онкологов, химиотерапевтов, эндокринологов.

Ежегодное выявление АКР составляет 0.5-2 случаев на миллион населения, что составляет 0.04-0.2% в структуре онкологической смертности. Эпидемиологические данные по Российской Федерации оценить крайне затруднительно, так как онкологическая отчетность отдельно по АКР не формируется.

Описаны несколько наследственных синдромов, известным компонентом которых является АКР (Ли-Фраумени, Беквита-Вайдемана, Гарднера (аденоматозный полипоз кишки), МЭН-1).

У взрослых пациентов в подавляющем большинстве случаев выявляется спорадический АКР.

### **Диагностика.**

Основная задача – выделить среди инсиденталом или симптомных опухолей надпочечников случаи АКР. В этом аспекте дифференциальная диагностика проводится с другими опухолями надпочечников, наиболее часто выявляемыми случайно – инсиденталомами. По данным сводной аутопсийной статистики распространенность случайно выявленных опухолей надпочечника составляет в среднем – 6%. Частота АКР среди инсиденталом варьирует и зависит от размера узла. При размере 6см. и более – около 25%. При распространенных случаях АКР дифференциальная диагностика проводится между раком почки, забрюшинными неорганными опухолями, иногда – опухолями печени, поджелудочной железы.

Диагностика АКР включает два основных аспекта: топическая диагностика – анатомическая визуализация (размеры, распространенность опухоли и взаимоотношение с окружающими структурами) и оценка гормональной активности.

### **Диагностика гормональной активности.**

*При выявлении опухоли надпочечника размером более 1 см в первую очередь рекомендовано исключить или подтвердить гормональную активность образования, приводящую к гиперкатехоламинемии, АКТГ-независимому гиперкортицизму, первичному гиперальдостеронизму. (А).*

*Исследование гормональной активности опухоли надпочечника строго регламентировано и его результаты должны учитываться для планирования предоперационной подготовки, объема операции, последующего наблюдения за больным. (А).*

Отсутствие любых клинических проявлений и манифестных признаков гормональной активности не говорит о наличии гормонально неактивной опухоли – частота субклинической активности доходит до 60-80%. С другой стороны яркая клиническая картина гиперпро-

дукции определенного гормона при не многостороннем анализе ситуации может привести к ошибкам диагностики. Например, феохромоцитомы, проявляющиеся не только гиперкатехоламинемией, но и эктопированной продукцией кортикотропина, проявляющегося типичными признаками гиперкортицизма.

*Недооценка наличия гиперкортицизма (манифестного или субклинического) существенно повышает риск развития острой надпочечниковой недостаточности в послеоперационном периоде. Всем пациентам с выявленной опухолью надпочечника рекомендовано определение кортизола 8-9ч. утра на фоне подавляющего теста с 1 мг дексаметазона. При отсутствии физиологического подавления уровня кортизола в качестве подтверждающего теста предлагается использовать определение кортикотропина в утренние часы. (B)*

Назначение низких доз синтетического глюкокортикоида дексаметазона при синдроме эндогенного гиперкортицизма любого генеза не приводит к подавлению секреции кортизола. Методика: 1 мг дексаметазона принимается между 23 и 24 часами, кортизол измеряется в крови, взятой следующим утром между 8 и 9 часами. 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%).

Определение суточного кортизола мочи обладает меньшей чувствительностью в сравнении с дексаметазоновым тестом и ночным сывороточным кортизолом. Как дополнительный тест определяют уровень АКТГ в утренние часы. Подавленный уровень АКТГ подтверждает диагноз синдрома Кушинга у пациентов с опухолями надпочечников.

Опухоль коры надпочечника, автономно производящая кортизол, является причиной атрофии коры контрлатерального надпочечника. При длительном течении гиперкортицизма возможна необратимая атрофия коры, требующая длительной, если не пожизненной, заместительной терапии.

*Недооценка наличия катехоламин-секретирующей опухоли может привести к развитию гипертензивных кризов в периоперационном периоде, 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. (B).*

*При клиническом подозрении на изолированную или сочетанную (с гиперкортицизмом) опухолевую гиперпродукцию половых гормонов рекомендована тщательное лабораторное исследование гормонального статуса. (B).*

#### **Топическая диагностика.**

*Оценка злокачественного потенциала опухоли надпочечника осуществляется с помощью КТ с изучением количественных денситометрических показателей при трехфазном исследовании:*

- 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. (В).*

В настоящее время плотность опухоли надпочечника считается более патогномичным показателем, оценивающим ее злокачественный потенциал, чем размер узла. Основное внимание в диагностике АКР направлено на количественную оценку показателей трехфазной КТ.

Аденома и другие доброкачественные опухоли надпочечников характеризуются низкой плотностью при нативной фазе КТ (как правило не более 10-15 HU). Однако до 20-25% аденом могут иметь высокоплотную структуру на КТ. При этом выявлено, что при динамическом КТ 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 злокачественные опухоли имеют тенденцию к задержке контрастного вещества.

Низкая (менее 10-15 HU) нативная плотность тканевого компонента при КТ или быстрое снижение интенсивности сигнала после внутривенного контрастирования нехарактерны для АКР, метастазов и феохромоцитомы. Дифференциальный диагноз с феохромоцитомой осуществляется на основании биохимического исследования (нор)метанефрина. Метастатическое поражение должно быть исключено/подтверждено в первую очередь у больных с анамнезом онкологического заболевания.

МРТ и УЗИ обладают высокой чувствительностью в выявлении опухолей надпочечников, оценки распространенности процесса, в том числе поражения смежных структур. Однако специфичность методов значительно ниже в связи с отсутствием четких и объективно оцениваемых симптомов.

*При небольших размерах опухоли или неоднозначных данных трехфазного КТ исследования с необходимо выполнить ПЭТ<sup>18</sup>ФДГ. Высокая метаболическая активность опухоли (SUV более 3) является критерием, характеризующим злокачественный потенциал опухоли. (В).*

ПЭТ/КТ с <sup>18</sup>ФДГ обладает высокой чувствительностью и специфичностью при АКР. Комбинированный ПЭТ/КТ с применением <sup>18</sup>FDG позволяет определить не только топiku, распространенность, размеры и плотностные характеристики опухоли, но и метаболическую активность образования.

Прямая ангиография применяется при больших или местнораспространенных опухолях, для оценки инвазии крупных сосудов, опухолевого тромбоза почечной вены и НПВ.

*Пункционная биопсия при опухолях надпочечников имеет низкую чувствительность и специфичность и не является стандартным или обязательным методом диагностики. Кро-*

ме того, биопсия, в том числе тонкоигольная, имеет относительно высокую частоту осложнений. (С).

Известный онкологический принцип необходимости морфологической предоперационной верификации при опухолях надпочечников необоснован. В настоящее время пункция целесообразна лишь при подозрении на метастатическое поражение надпочечников, где чувствительность цитологического исследования составляет 80-86%. Пункционная биопсия показана также при подозрении на неходжкинскую лимфому с изолированным поражением надпочечников. При других опухолях надпочечников диагностическая ценность предоперационной пункционной биопсии неудовлетворительна (точность не превышает 65%).

При подозрении на феохромоцитому пункционная биопсия противопоказана.

### Стадирование АКР.

Для стадирования АКР долгое время применялись авторские классификации (MacFarlane, Sullivan, Icard, Lee). Классификация АКР по UICC впервые издана в 2004г.

T – первичная опухоль

Tx	Первичная опухоль не может быть оценена
T0	Отсутствуют данные о первичной опухоли
T1	Опухоль не более 5см в наибольшем измерении без инвазии за пределы надпочечника
T2	Опухоль более 5см без инвазии за пределы надпочечника
T3	Опухоль любого размера с очаговой инвазией, но без прорастания в прилежащие органы
T4	Опухоль любого размера с инвазией в смежные органы (почка, печень, диафрагма, поджелудочная железа, крупные сосуды); опухолевый тромбоз почечной вены или НПВ

N – регионарные метастазы

Nx	Регионарные лимфоузлы не могут быть оценены
N0	Регионарные лимфоузлы не поражены
N1	Метастазы в регионарные лимфоузлы

M – регионарные метастазы

M0	Отдаленных метастазов нет
M1	Есть отдаленные метастазы

Стадирование АКР по TNM согласно классификации UICC

Стадия UICC	TNM
I	T <sub>1</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>
II	T <sub>2</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>
III	T <sub>1-2</sub> N <sub>1</sub> M <sub>0</sub> T <sub>3</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>

IV	T <sub>1-4</sub> N <sub>0-1</sub> M <sub>1</sub> T <sub>3</sub> N <sub>1</sub> M <sub>0</sub> T <sub>4</sub> N <sub>0-1</sub> M <sub>0</sub>

Прогностически более достоверной считается классификация (группировка по стадиям) по ENSAT (European Network for the Study of Adrenal Tumors) – европейской сети по изучению опухолей надпочечников (В).

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

Согласно классификации ENSAT к IV стадии относят только случаи с отдаленными метастазами. Местнораспространенные опухоли, в том числе с опухолевым тромбозом, относятся к III стадии.

### **Хирургическое лечение АКР.**

*Хирургическое лечение остается основным и единственным, позволяющим излечить больного с АКР.*

*При I-III стадиях АКР (ENSAT) радикальная (R0) резекция в специализированном центре является методом выбора. (В).*

*При АКР показана адреналэктомия. Выполнение операций с попыткой сохранения ткани надпочечника недопустимо.*

*При инвазии опухоли в окружающие органы выполняется их резекция в пределах здоровых тканей.*

*При опухолевом тромбозе почечной вены или НПВ показана тромбэктомия с или без краевой/циркулярной резекции вены, в условиях или без искусственного кровообращения/гипотермического циркуляторного ареста.*

*Важнейшим аспектом хирургического вмешательства при АКР является сохранение целостности капсулы опухоли. Повреждение капсулы опухоли достоверно и существенно повышает риск диссеминации опухоли (В).*

*При выявлении увеличенных регионарных лимфоузлов выполняют лимфодиссекцию для достижения радикальности операции.*

*Превентивная лимфодиссекция в воротах почки, парааортальной, чревной и аортокавальной зоне может уменьшить риск локорегионарного рецидива. (С).*

При отсутствии явных признаков инвазии в паренхиму или ворота почки, необходимости в «превентивной» нефрэктомии (нефрадrenalэктомии), для повышения радикальности резекции, нет. Достаточна резекция жировой капсулы почки с отступлением от краев опухоли на 2-3см.

*Эндоскопическая адреналэктомия может быть выполнена только в специализированных центрах при АКР размерами не более 5см, без признаков инвазивного роста, поражения регионарных лимфоузлов. При большей распространенности процесса эндоскопическая операция противопоказана, так как возможность выполнения лимфаденэктомии и адекватной ревизии и резекции соседних органов ограничена, радикальность вмешательства сомнительна. (В).*

Преимущества и недостатки эндоскопического доступа при АКР являются предметом дискуссии за последние десятилетия. Два европейских исследования показали отсутствие различий в безрецидивной и общей выживаемости при сравнении открытой и лапароскопической адреналэктомии у больных с 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.

Исследования из США продемонстрировали значительно худшие результаты для эндоскопического доступа. Показано, что частота нерадикальных резекций, рецидива в ложе опухоли и диссеминации по брюшине была выше при лапароскопических операциях, безрецидивная выживаемость была достоверно хуже, в том числе у больных с II стадией опухоли.

Основная проблема лапароскопической адреналэктомии – высокая частота диссеминации опухоли по брюшине после операции, вследствие интраоперационного повреждения капсулы опухоли.

В послеоперационном периоде должны быть проведены мероприятия для:

- профилактики и лечения надпочечниковой недостаточности, вероятность которой значительно возрастает при удалении гормонально активных опухолей.
- профилактики тромбоэмболических осложнений, фактором риска для которых является, в том числе, наличие гиперкортицизма/гиперандрогении, способствующих исходной гиперкоагуляции.

Возникновение послеоперационной острой надпочечниковой недостаточности является основной причиной, из-за которой диагностика субклинического гиперкортицизма является строго обязательной. Клинические проявления являются неспецифическими для послеопе-

рационного 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.

### **Хирургическое лечение рецидивных/метастатических опухолей**

*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. (С).*

Частота прогрессирования АКР после хирургического лечения в течение 5 лет достигает до 80-85%. Единственным методом, обеспечивающим длительное выживание при рецидивах или метастазах, остается повторная «радикальная», то есть 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. Во многих исследованиях из специализированных центров показано, что медиана жизни больных, подвергшихся повторной радикальной резекции, достоверно увеличивалась по сравнению с паллиативными повторными операциями или при проведении химиотерапии (по схеме доксорубицин, этопозид, цисплатин и митотан). При этом, прогноз не отличался среди больных, оперированных по поводу местного рецидива или отдаленного метастазирования. Тем не менее, нельзя исключить неравнозначность распределения больных, вследствие того, что повторно не оперировали пациентов с большим распространением процесса или с заведомо плохим прогнозом. Индивидуализация показаний к повторным операциям остается нерешенной задачей.

### **Морфологическая диагностика АКР.**

*Морфологическая диагностика должна включать одну из принятых систем балльной оценки злокачественного потенциала опухоли и ее органной принадлежности. (В).*

Морфологическая диагностика АКР основывается на изучении и оценке микроскопических критериев, с балльной оценкой и высчитыванием индекса по vanSlooten или Weiss. В настоящее время к широкому применению рекомендованы критерии Weiss, как наиболее информативные и простые для повсеместного использования. По системе Weiss оценивают 9 микроскопических критериев, любой из них оценивается в 1 балл:

- высокий ядерный индекс по Fuhrman

- митотический индекс более 5% в 500 полях зрения
- атипические митозы
- доля «светлых» клеток менее 75% в опухоли.
- диффузная архитектура более 1/3 опухоли.
- некрозы
- венозная инвазия
- синусоидальная инвазия
- инвазия в капсулу.

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

При сомнительной органной принадлежности, для дифференциальной диагностики феохромоцитомы, рака почки, печени и т.д. определено значение приобретает иммуногистохимическое исследование. Наиболее часто с этой целью используют оценку интенсивности экспрессии белка p53, Ki 67, кальретинина, цитокератинов 8 и 18, виментина, ингибина  $\alpha$ , мелана А, стероидного рецептора коактиватор-1 (SRC-1), протеина S-100, Pax8, хромогранина А, нейроспецифической энолазы, синаптофизина.

*Для оценки злокачественного потенциала опухоли применяются маркеры пролиферации, наиболее часто исследуют индекс Ki-67.*

#### **Адьювантное лечение АКР.**

*После выполнения Ro-резекции по поводу АКР при Ki-67 более 10% может быть проведена адьювантная терапия препаратом орто-пара-DDD (син.: митотан, Лизодрен®, флоридан). (С).*

Митотан используется в качестве основного средства химиотерапии АКР с 1970 года. Это единственный в настоящее время препарат, специфично действующий на пучковую, частично сетчатую зону коры надпочечника, обладающий адренолитическим эффектом. Наряду с противоопухолевым воздействием, митотан повреждает внутриклеточные ферменты, таким образом, снижает интенсивность надпочечникового стероидогенеза. На настоящий момент препарат в России не зарегистрирован.

При мультицентровом анализе эффективности митотана при распространенных формах АКР (IV стадия ENSAT) у 246 пациентов в 26% наблюдений отмечен объективный эффект в соответствии с критериями RECIST.

Терапия митотаном характеризуется следующим:

- случаи полного регресса опухоли имеют место, но являются крайней редкостью;
- частичный или полный опухолевый ответ в подавляющем большинстве отмечается у пациентов с достижением терапевтической концентрации митотана в крови – 14-20мг/л.
- вероятность токсических эффектов резко возрастает при превышении концентрации митотана крови выше 20мг/л.

- на фоне приема митотана в большинстве наблюдений удается контролировать проявления гиперкортицизма.
- 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.
- митотан имеет узкий терапевтический диапазон дозирования. 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.
- уменьшение уровня глюкокортикоидов в крови связано не только с адренолитической активностью митотана, но и с его индукцией печеночного клиренса стероидов, в связи с чем необходимо минимум двукратное увеличение стандартной дозы заместительной терапии. Недостаточная доза заместительной терапии снижает переносимость митотана и утяжеляет его побочные эффекты.

В многоцентровом, нерандомизированном, ретроспективном исследовании немецко-итальянского регистра больных АКР 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. После публикации этого исследования отмечается повышенный интерес к адъювантной терапии митотаном, она включена в европейские рекомендации по лечению АКР. Однако необходимо учитывать, что:

- исследование не рандомизированное, ретроспективное,
- частота рецидива в хирургической группе была крайне высокой 70-90%, что возможно говорит о большой доле паллиативных операций,
- авторам не удалось полноценно продемонстрировать преимущество адъювантного лечения в плане увеличения общей выживаемости.

По опыту клиники MD Anderson, включающему 218 больных с АКР, в результате тщательного анализа было показано, что улучшение выживаемости в адъювантной группе достигается в основном за счет больных, оперированных радикально в специализированной клинике. Также, при сравнении выживаемости больных, получавших митотан только при прогрессировании после операции или никогда его не получавших с выживаемостью больных в группе адъювантного лечения, достоверной разницы не получено (14 мес. vs 30 мес.,  $p=0,16$ ). На основании этих данных авторы, не исключая возможную роль митотана, делают вывод, что важнейшим фактором снижающим частоту рецидива является и остается радикальность хирургического лечения.

В 2008г. начато международное рандомизированное исследование по изучению эффективности митотана в адьювантном режиме у больных АКР, оперированных радикально (протокол ADJUVO), результаты которого пока еще не опубликованы.

### **Химиотерапия диссеминированных форм АКР.**

*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 медленной прогрессией в качестве первичного лечения могут получать монотерапию митотаном, возможно в комбинации с циторедуктивными операциями. (B).*

Наиболее эффективной схемой химиотерапии при АКР является комбинация этопозид, доксорубицин и цисплатин, на фоне постоянного приема митотана (схема EPD-M) согласно завершённому рандомизированному исследованию FIRM-ACT. 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).

### **Схема ХТ EDP-M.**

- Этопозид, доксорубицин, цисплатин + митотан

Каждые 28 дней

- доксорубицин 40 мг/м<sup>2</sup>, 1 день
- этопозид 100 мг/м<sup>2</sup>, 2-4 дни
- цисплатин 40 мг/м<sup>2</sup>, 3 и 4 дни

или

- 1 и 8 день - доксорубицин 20 мг/м<sup>2</sup>,
- 1 и 9 день - цисплатин 40 мг/м<sup>2</sup>,
- 5-7 день - этопозид 100 мг/м<sup>2</sup>,

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

### **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

- 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.

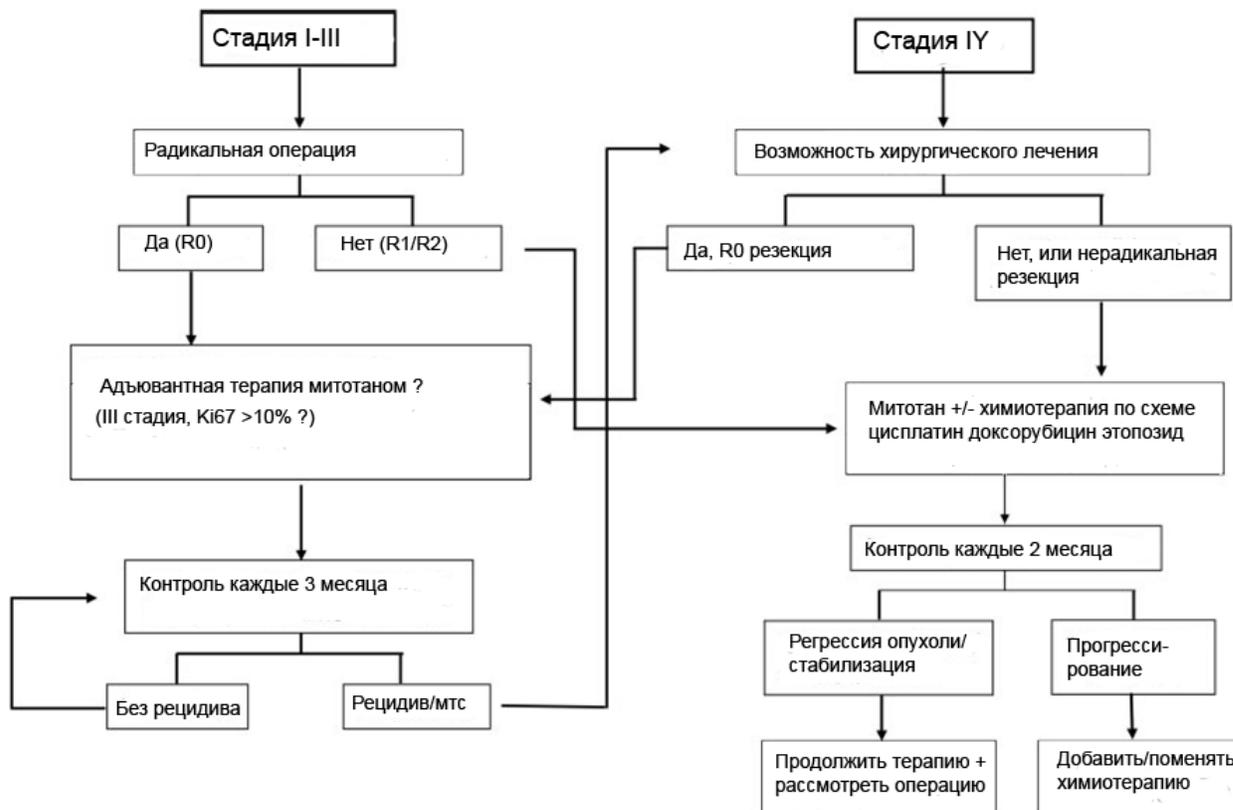
#### **Дистанционная лучевая терапия.**

ДЛТ является методом выбора для паллиативной терапии при метастазах в кости и головной мозг (30-40 Грей). Длительное время АКР считался радионечувствительной опухолью. В настоящее время исследуются возможности конформной лучевой терапии с 3-D 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-ти летняя выживаемость при I стадии в среднем составляет 74-82%, для II стадии – 61-64%, при III – 44-50%, при IV – 6-13% соответственно. Общая, нестратифицированная по стадиям, 5-летняя выживаемость колеблется от 16 до 38%, после радикального хирургического лечения – 38-62%. При распространенных формах заболевания (более 40% больных на момент диагностики) значительное отрицательное влияние на сроки выживания оказывает синдром гиперкортицизма.

АЛГОРИТМ ЛЕЧЕНИЯ АКР.



**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
  - 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)
- Возникновение побочных эффектов:
  - незначительные – продолжить митотан, симптоматическая терапия
  - значительные – вернуться к последней переносимой дозе, симптоматическая терапия
  - тяжелые – прекратить митотан, провести специфическое лечение симптомов, затем начать митотан с малых доз.