



Отдаленные результаты хирургического лечения адренокортикального рака

Бритвин Т.А.¹ • Кривошеев А.В.¹

Актуальность. Аденокортикальный рак (АКР) считается редким новообразованием коры надпочечника с агрессивным клиническим течением и плохим прогнозом, вопросы диагностики, лечения и факторы прогноза которого остаются окончательно не решенными. **Цель** – на основании изучения отдаленных результатов хирургического лечения больных АКР определить наиболее значимые клинико-морфологические факторы прогноза заболевания. **Материал и методы.** В основу ретроспективного исследования положены данные по диагностике и результаты лечения 73 больных АКР за период с 1999 по 2015 г. **Результаты.** Радикальное хирургическое лечение проведено 59 больным, отдаленные результаты изучены у 52 из них (максимальный срок наблюдения составил 12 лет). Наиболее благоприятные результаты лечения отмечены при I и II стадиях заболевания – показатель 5-летней общей выживаемости составил 87%. У больных АКР III стадии 5-летняя общая выживаемость при множественном сравнении групп ($p = 0,042$) была ниже (48%). Двое пациентов, оперированных по поводу АКР

IV стадии, которым выполнена адреналэктомия в сочетании с удалением солитарного метастаза печени и атипичной резекцией легкого, умерли от прогрессирования опухоли в течение 13 месяцев после операции. Показатели выживаемости больных, у которых распространенность опухолевого процесса соответствовала III стадии заболевания, были изучены с учетом основных клинических характеристик опухоли. Показано, что 5-летняя общая выживаемость при гормонально-неактивных карциномах коры надпочечника составила 59% и была достоверно ($p < 0,05$) выше по сравнению с таковой (22%) у больных, имевших функционирующие новообразования. В группе больных, у которых метастазов в регионарных лимфоузлах обнаружено не было, 5-летняя общая выживаемость составила 56%, тогда как все больные, имевшие на момент выполнения операции метастазы в регионарных лимфоузлах, умерли от прогрессирования заболевания в течение 4 лет после операции. Установлена зависимость показателей 5-летней общей выживаемости от размеров первичной опухоли, а именно – при опухолях более 10 см

этот показатель (29%) значимо ($p < 0,05$) ниже, чем при опухолях менее 10 см (65%). **Заключение.** Представленные нами результаты подтверждают, что стадия АКР на момент установления диагноза является важнейшим прогностическим фактором. Определенное прогностическое значение имеют функциональная активность опухоли, ее размер и наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах. Сегодня хирургическое вмешательство остается единственным методом радикального лечения АКР, однако его результаты нельзя считать удовлетворительными. Больные АКР III и IV стадии требуют индивидуального подхода к оценке прогноза заболевания и выбору лечебной тактики после потенциально радикальной операции, что возможно на основании иммуногистохимических молекулярно-биологических исследований опухоли.

Ключевые слова: аденокортикальный рак, хирургическое лечение, факторы прогноза

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-5-631-634

Аденокортикальный рак (АКР) считается редким новообразованием коры надпочечника с агрессивным клиническим течением и плохим прогнозом, вопросы диагностики, лечения и факторы прогноза которого остаются окончательно не решенными. По данным литературы, заболеваемость АКР достигает 2 случаев на 1 млн населения в год [1, 2], а доля в структуре онкологической смертности составляет от 0,04 до 0,2% [3].

Единственным потенциально радикальным методом лечения АКР является хирургический [1, 3, 4], при этом радикальность операции рассматривается как важнейший прогностический фактор, а вопрос о показаниях к лекарственному лечению АКР и его эффективности продолжает обсуждаться.

Другим важным фактором прогноза АКР считается стадия заболевания. Отмечено, что показатель 5-летней общей выживаемости при I и II стадиях заболевания выше, чем при III и IV [1, 4]. Вместе

Бритвин Тимур Альбертович – д-р мед. наук, руководитель отделения хирургической эндокринологии¹

Кривошеев Алексей Викторович – мл. науч. сотр., отделение хирургической эндокринологии¹
 ✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–15, Российская Федерация.
 Тел.: +7 (495) 684 53 53.
 E-mail: alexeyk275@gmail.com

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

с тем современная классификация АКР по стадиям (European Network for the Study of Adrenal Tumors (ENSAT) – Европейская рабочая группа по изучению опухолей надпочечников) объединяет в III стадию все местно-распространенные опухоли, которые, как показывает клиническая практика, существенно различаются по потенциалу рецидивирования и метастазирования [5, 6]. В связи с этим выявление прогностических факторов, которые позволили бы индивидуализировать лечебную тактику больных АКР, представляется весьма актуальным.

Цель исследования – на основании изучения отдаленных результатов хирургического лечения больных АКР определить наиболее значимые клинико-морфологические факторы прогноза заболевания.

Материал и методы

В отделении хирургической эндокринологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского за период

с 1999 по 2015 г. на обследовании и лечении находилось 73 больных АКР (28 мужчин, 45 женщин) в возрасте от 21 до 76 лет (средний возраст – 52 года).

На основании клинических данных и результатов гормональных исследований у 19 больных верифицирован синдром Кушинга, у 1 вирильный синдром, у 1 вирильный синдром в сочетании с синдромом Кушинга, у 2 пациентов тотальный аденогиперкортицизм. Большинство (68%) пациентов имели гормонально-неактивную опухоль.

Стадию заболевания определяли согласно классификации ENSAT [5, 6]. У большинства (46 из 73; 63%) пациентов установлена III стадия АКР. Первая стадия верифицирована у 3 (4%), II – у 11 (15%), IV – у 13 (18%).

Для лучевой топической диагностики использовали ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерную томографию (КТ), в последние годы – мультиспиральную компьютерную томографию

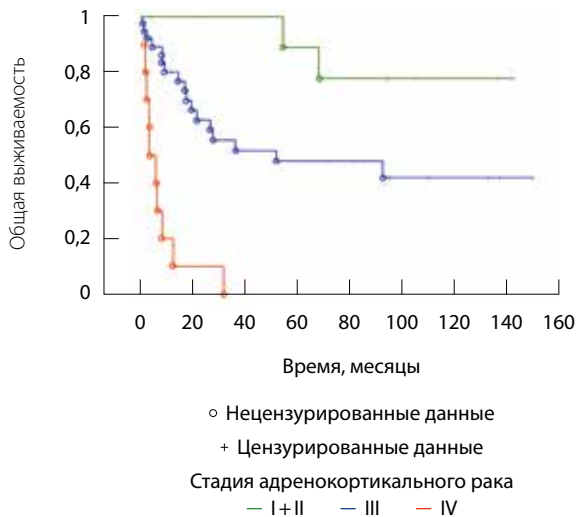


Рис. 1. Показатели общей выживаемости больных аденокортикальным раком в зависимости от стадии заболевания (по методу Каплана – Мейера)

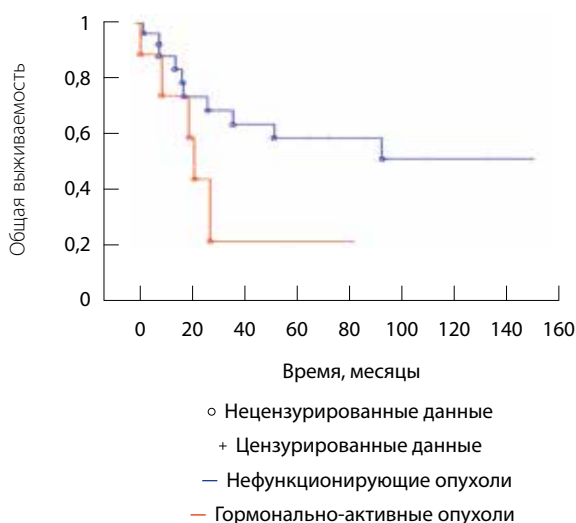


Рис. 2. Показатель общей выживаемости радикально оперированных больных аденокортикальным раком III стадии в зависимости от гормональной активности опухоли (по методу Каплана – Мейера)

(МСКТ), редко магнитно-резонансную томографию (МРТ) брюшной полости. По показаниям выполнялась брюшная аортография, нижняя каваграфия. Для исключения отдаленных метастазов выполняли рентгенографию или КТ органов грудной клетки, скинтиграфию костей скелета.

Гистологический диагноз устанавливали на основании критериев световой микроскопии [7]. Все расчеты и графическое оформление полученных результатов выполнены в пакете статистического анализа Statistica 10.0. Анализ времени до наступления события (выживаемость) проводился методом множительных оценок Каплана – Мейера. Сравнение данных времени до наступления события (сравнение кривых выживаемости) выполнялось с помощью критериев хи-квадрат. Различия считались статистически значимыми, если вероятность справедливости нулевой гипотезы (p) была меньше 0,05.

Результаты

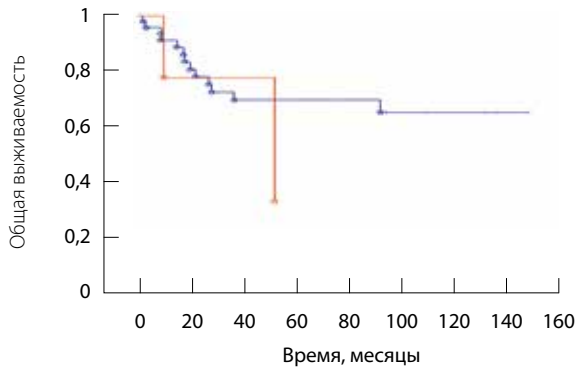
Радикальное хирургическое лечение проведено 59 пациентам, отдаленные результаты прослежены у 52 из них (максимальный срок наблюдения составил 12 лет). В связи с распространением опухоли на соседние органы 4 больным выполнено частичное удаление опухоли, еще в 1 случае – биопсия опухоли.

В 9 наблюдениях диссеминированного АКР хирургическое лечение не проводилось, диагноз был верифицирован при цитологическом исследовании биоптата, полученного при пункционной биопсии либо при аутопсии. Из этих пациентов 6 умерли в течение 7 месяцев после установления диагноза, 3 – выбыли из-под наблюдения.

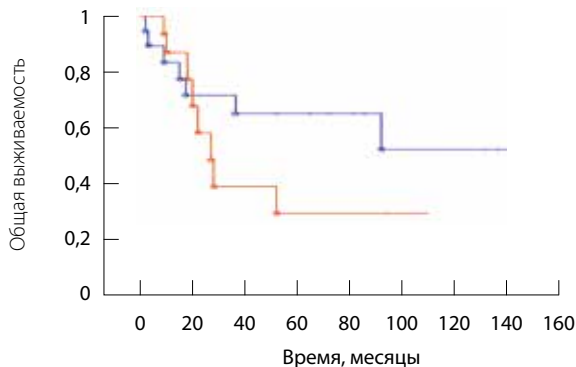
Все больные, которым выполнены нерадикальные хирургические вмешательства, умерли от опухолевой прогрессии в течение 2–32 месяцев после операции.

Среди пациентов, которым выполнена радикальная операция, наиболее благоприятные результаты лечения отмечены в группе больных с I–II стадией заболевания: показатель 5-летней общей выживаемости составил 87% (рис. 1). У больных АКР III стадии 5-летняя общая выживаемость при множественном сравнении групп (p=0,042) была ниже (48%). Двое пациентов, оперированных по поводу АКР IV стадии, умерли от прогрессирования опухоли в течение 13 месяцев после операции.

При анализе отдаленных результатов наиболее многочисленной была группа больных, у которых распространенность опухолевого процесса соответствовала III стадии. Кроме того, клиническое



○ Нецензурированные данные
+ Цензурированные данные
Метастазы в регионарных лимфоузлах:
— нет — есть



○ Нецензурированные данные
+ Цензурированные данные
Размеры опухоли:
— менее 10 см — более 10 см

Рис. 3. Показатель общей выживаемости радикально оперированных больных аденокортикальным раком III стадии в зависимости от наличия регионарных метастазов (по методу Каплана – Мейера)

Рис. 4. Показатель общей выживаемости радикально оперированных больных аденокортикальным раком III стадии в зависимости от размера опухоли (по методу Каплана – Мейера)

течение заболевания у этих пациентов существенно различалось, поэтому показатели выживаемости в данной группе были изучены более детально.

Установлено, что 5-летняя общая выживаемость при гормонально-неактивном АКР составила 59% и была достоверно ($p < 0,05$) выше

по сравнению с соответствующим показателем (22%) у больных с функционирующими опухолями (рис. 2). В группе пациентов, у которых метастазы в регионарных лимфоузлах обнаружены не были, 5-летняя общая выживаемость составила 56%, тогда как все больные, имевшие на момент выполнения операции метастазы в регионарных лимфоузлах, умерли от прогрессирования заболевания в течение 4 лет после операции (рис. 3). Установлено также наличие зависимости между показателем 5-летней общей выживаемости и размером первичной опухоли (рис. 4).

Обсуждение и заключение

Представленные нами результаты согласуются с данными литературы и подтверждают, что стадия АКР на момент установления диагноза, как и радикальность операции, соответствующая R0, являются важнейшими прогностическими факторами [8, 9]. Определенное прогностическое значение имеют также функциональная активность опухоли, ее размер, наличие или отсутствие метастазов в регионарных лимфатических узлах.

Хирургическое вмешательство остается единственным методом радикального лечения больных АКР, однако его результаты нельзя считать удовлетворительными. Более того, даже современные хирургические технологии не позволяют добиться их улучшения. Это диктует необходимость не только совершенствовать диагностику АКР на ранних (I, II) стадиях, но и разрабатывать молекулярно-биологические факторы прогноза, которые позволили бы формировать группы риска по прогрессированию заболевания после радикального хирургического лечения и индивидуализировать лечебную тактику в целом [9]. Вместе с тем с учетом низкой эффективности химиотерапии АКР современные иммуногистохимические молекулярно-биологические исследования могли бы создать теоретические предпосылки для разработки таргетной терапии АКР. ☺

Литература

- Libé R. Adrenocortical carcinoma (ACC): diagnosis, prognosis, and treatment. *Front Cell Dev Biol.* 2015;3:45. doi: 10.3389/fcell.2015.00045.
- Wang C, Sun Y, Wu H, Zhao D, Chen J. Distinguishing adrenal cortical carcinomas and adenomas: a study of clinicopathological features and biomarkers. *Histopathology.* 2014;64(4): 567–76. doi: 10.1111/his.12283.
- Мельниченко ГА, Стилиди ИС, Алексеев БЯ, Горбунова ВА, Бельцевич ДГ, Райхман АО, Кузнецов НС, Жуков НВ, Бохан ВЮ. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению аденокортикального рака. *Проблемы эндокринологии.* 2014;60(2): 51–67. doi: 10.14341/probl201460251-67.
- Livhits M, Li N, Yeh MW, Harari A. Surgery is associated with improved survival for adrenocortical cancer, even in metastatic disease. *Surgery.* 2014;156(6):1531–40. doi: 10.1016/j.surg.2014.08.047.
- Miller BS, Gauger PG, Hammer GD, Giordano TJ, Doherty GM. Proposal for modification of the ENSAT staging system for adrenocortical carcinoma using tumor grade. *Langenbecks Arch Surg.* 2010;395(7):955–61. doi: 10.1007/s00423-010-0698-y.
- Fassnacht M, Johansson S, Quinkler M, Bucsky P, Willenberg HS, Beuschlein F, Terzolo M, Mueller HH, Hahner S, Allolio B; German Adrenocortical Carcinoma Registry Group; European Network for the Study of Adrenal Tumors. Limited prognostic value of the 2004 International Union Against Cancer staging classification for adrenocortical carcinoma: proposal for a Revised TNM Classification. *Cancer.* 2009;115(2):243–50. doi: 10.1002/cncr.24030.
- Weiss LM, Medeiros LJ, Vickery AL Jr. Pathologic features of prognostic significance in



adrenocortical carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 1989;13(3):202–6.
8. Asare EA, Wang TS, Winchester DP, Mallin K, Kebebew E, Sturgeon C. A novel staging sys-

tem for adrenocortical carcinoma better predicts survival in patients with stage I/II disease. *Surgery.* 2014;156(6):1378–85. doi: 10.1016/j.surg.2014.08.018.

9. Aufforth RD, Nilubol N. Emerging therapy for adrenocortical carcinoma. *Int J Endocr Oncol.* 2014;1(2):173–82. doi: 10.2217/ije.14.13.

References

- Libé R. Adrenocortical carcinoma (ACC): diagnosis, prognosis, and treatment. *Front Cell Dev Biol.* 2015;3:45. doi: 10.3389/fcell.2015.00045.
- Wang C, Sun Y, Wu H, Zhao D, Chen J. Distinguishing adrenal cortical carcinomas and adenomas: a study of clinicopathological features and biomarkers. *Histopathology.* 2014;64(4):567–76. doi: 10.1111/his.12283.
- Mel'nichenko GA, Stilidi IS, Alekseev BYa, Gorbunova VA, Bel'tsevich DG, Raykhman AO, Kuznetsov NS, Zhukov NV, Bokhyan VYu. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu adrenokortikal'nogo raka [Federal clinical practice guidelines on the diagnostics and treatment of adrenocortical cancer]. *Problemy endokrinologii [Problems of Endocrinology].* 2014;60(2):51–67. doi: 10.14341/probl201460251-67 (in Russian).
- Livhits M, Li N, Yeh MW, Harari A. Surgery is associated with improved survival for adrenocortical cancer, even in metastatic disease. *Surgery.* 2014;156(6):1531–40. doi: 10.1016/j.surg.2014.08.047.
- Miller BS, Gauger PG, Hammer GD, Giordano TJ, Doherty GM. Proposal for modification of the ENSAT staging system for adrenocortical carcinoma using tumor grade. *Langenbecks Arch Surg.* 2010;395(7):955–61. doi: 10.1007/s00423-010-0698-y.
- Fassnacht M, Johanssen S, Quinkler M, Bucky P, Willenberg HS, Beuschlein F, Terzolo M, Mueller HH, Hahner S, Allolio B; German Adrenocortical Carcinoma Registry Group; European Network for the Study of Adrenal Tumors. Limited prognostic value of the 2004 International Union Against Cancer staging classification for adrenocortical carcinoma: proposal for a Revised TNM Classification. *Cancer.* 2009;115(2):243–50. doi: 10.1002/cncr.24030.
- Weiss LM, Medeiros LJ, Vickery AL Jr. Pathologic features of prognostic significance in adrenocortical carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 1989;13(3):202–6.
- Asare EA, Wang TS, Winchester DP, Mallin K, Kebebew E, Sturgeon C. A novel staging system for adrenocortical carcinoma better predicts survival in patients with stage I/II disease. *Surgery.* 2014;156(6):1378–85. doi: 10.1016/j.surg.2014.08.018.
- Aufforth RD, Nilubol N. Emerging therapy for adrenocortical carcinoma. *Int J Endocr Oncol.* 2014;1(2):173–82. doi: 10.2217/ije.14.13.

Long-term results of surgical treatment for adrenocortical cancer

Britvin T.A.¹ • Krivosheev A.V.¹

Background: Adrenocortical cancer (ACC) is a rare adrenal neoplasm with aggressive clinical course and poor prognosis, and with many unresolved problems of diagnostics, treatment and predictive factors. **Aim:** To identify the most significant clinical and morphological predictors of the outcome based on assessment of long-term results of surgical treatment of ACC patients. **Materials and methods:** This retrospective study included data on diagnosis and results of treatment of 73 ACC patients from 1999 to 2015. **Results:** Radical surgery was performed in 59 patients, and long-term results assessed in 52 of them (maximal duration of the follow-up was 12 years). The most favorable treatment results were seen in stages I and II of the disease, with a 5-year survival rate of 87%. The 5-year overall survival in patients with ACC stage III was significantly ($p=0.042$, multiple comparisons) lower (48%). Two patients who had been operated with ACC stage IV (adrenalectomy with excision of a solid liver metastasis and atypical lung resection) died of progressive tumor within 13 months after surgery. The survival rates in patients with stage III of the tumor were evaluated depending on the main clinical characteristics of the tumor. It was shown that the 5-year overall survival in non-functioning adrenocortical carcinomas was 59%, being significantly ($p<0.05$) better than that in patients with functionally active malignancies

(22%). In the group of patients without metastases in the regional lymphatic nodes, the 5-year overall survival was 56%, whereas all patients with regional lymphatic metastases by the time of the surgery died from progression within 4 years after the intervention. There was an association between 5-year overall survival and the size of primary tumor, with significantly ($p<0.05$) lower numbers of 5-year overall survivors (29%) among those with tumors of more than 10 cm in diameter, compared with 65% survival rate in those with tumors of less than 10 cm. **Conclusion:** The results obtained confirm that the stage of ACC by the time of diagnosis is the major prognostic factor. Functional activity of the tumor, its size and regional lymphatic node metastases also have some prognostic value. At present, surgical intervention remains the single radical treatment approach to ACC; however, its results are far from being satisfactory. Patients with ACC stage III and IV require an individual approach to assessment of prognosis and to the choice of the treatment strategy after potentially curative surgery, which is possible based on immunohistochemical molecular biologic tests of the tumor.

Key words: adrenocortical cancer, surgical treatment, prognostic factors

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-5-631-634

Britvin Timur A. – MD, PhD, Head of Department of Endocrine Surgery¹

Krivosheev Aleksey V. – MD, Junior Research Fellow, Department of Endocrine Surgery¹
✉ 61/2–15 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 684 53 53.
E-mail: alexeyk275@gmail.com

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation