

DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-28

**Цитирование:** Горбунова В.А., Коломейцева А. А, Бельцевич Д.Г., Бохан В.Ю., Мельниченко Г.А., Переводчикова Н.И., Феденко А. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака коры надпочечника. Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2021 (том 11). 28

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ РАКА КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКА

**Коллектив авторов:** Горбунова В.А., Коломейцева А. А, Бельцевич Д.Г., Бохан В.Ю., Мельниченко Г.А., Переводчикова Н.И., Феденко А.А.

**Ключевые слова:** рак коры надпочечника, кортизол, митотан

Рак коры надпочечника или аденокортикальный рак (АКР) — редкая агрессивная злокачественная опухоль, исходящая из коркового слоя надпочечника. Заболеваемость составляет 1–2 случая на 1 миллион населения, смертность не превышает 0,2% смертей от всех злокачественных новообразований. У взрослых пациентов агрессивность течения и темпы прогрессирования болезни выше, чем у детей. Около 60% опухолей — гормонально активные и продуцируют кортизол, половые гормоны, альдостерон. Рак коры надпочечника в Российской Федерации входит в перечень орфанных заболеваний. Лечение предпочтительнее проводить в специализированных медицинских учреждениях.

### 1. КЛАССИФИКАЦИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИИ

Стадирование рака коры надпочечника должно проводиться по системе TNM/UICC (8-е издание, 2017 г.) (табл. 1 и 2).

**Таблица 1.** Стадирование рака коры надпочечника по TNM

T–первичная опухоль	
Tx	Первичная опухоль не может быть оценена
T0	Отсутствуют данные о первичной опухоли
T1	Опухоль не более 5 см в наибольшем измерении без инвазии за пределы надпочечника
T2	Опухоль более 5 см 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 лимфоузлы	
Nx	Регионарные лимфоузлы не могут быть оценены
N0	Регионарные лимфоузлы не поражены
N1	Метастазы в регионарных лимфоузлах
M–отдаленные метастазы	
M0	Отдаленных метастазов нет
M1	Есть отдаленные метастазы

**Таблица 2.** Группировка рака коры надпочечника согласно классификации UICC

Стадия UICC	T	N	M
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T1–2	N1	M0
	T3–4	N0–1	M0
IV	T1–4	N0–1	M1

Прогностически более достоверной считается классификация по ENSAT (Европейская сеть по изучению опухолей надпочечников).

**Таблица 3.** Соотношение стадий рака коры надпочечника в классификациях TNM и ENSAT

ENSAT	TNM	Определение
I	T1N0M0	Размер < 5 см
II	T2N0M0	Размер > 5 см
III	T1–2N1M0	Метастазы в лимфоузлах, опухолевая инфильтрация в соседние органы и почку и/или тромбоз нижней полой вены
	T3–4N0–1M0	
IV	T1–4N1–2M1	Отдаленные метастазы

## ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Этиология и патогенез АКР окончательно не ясны. Подавляющее большинство карцином коры надпочечника развиваются спорадически, редко опухоль ассоциируется с различными наследственными заболеваниями (синдромы Беквита–Видеманна, Ли–Фраумени, МЭН-1, Линча, Гарднера). При спорадическом АКР установлена патогенетическая роль мутаций некоторых генов-супрессоров. Важный генетический дефект, приводящий к развитию опухоли, — мутации гена инсулиноподобного фактора роста 2 типа (ИФР-2).

## КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ И СИМПТОМЫ

Клинические симптомы АКР определяется функциональной активностью, размером и степенью распространенности опухоли. У взрослых синдром Кушинга и вирилизация чаще всего связаны с избытком кортизола и надпочечниковых андрогенов (35%), может встречаться изолированный синдром Кушинга (30%) или только вирилизация (20%). Опухоль, секретирующая эстрогены, составляет 10%, альдостерон — 2%. У детей обычно наблюдается избыточная секреция андрогенов (55%) либо андрогенов в сочетании с кортизолом (≈30%). «Чистый» синдром Кушинга регистрируется менее чем у 5% больных детей.

## 2. ДИАГНОСТИКА

Диагноз АКР основывается на данных осмотра, результатах инструментальных методов обследования и патоморфологическом заключении. Диагностика производится в рамках дифференциального диагноза с другими опухолями надпочечников, наиболее часто выявляемыми случайно. В случае обнаружения опухоли надпочечника размером более 1 см в первую очередь рекомендовано определить гормональную активность данного образования.

Дооперационная морфологическая диагностика при подозрении на первичную злокачественную опухоль надпочечника проводится редко. Пункционная биопсия целесообразна лишь при подозрении на метастатическое поражение надпочечников, при котором чувствительность цитологического исследования составляет 80–86%. При других вариантах опухолей надпочечников диагностическая ценность предоперационной пункционной биопсии низкая и связана с риском таких осложнений как разрыв капсулы опухоли с перитонеальной диссеминацией, развитием гипертонического криза у пациентов с феохромоцитомой.

Первичное обследование должно быть проведено до всех видов лечебных воздействий и включает в себя:

- сбор анамнеза и физикальный осмотр;
- подавляющий тест с 1 мг дексаметазона (в 23.00) и последующим определением кортизола в сыворотке крови в утренние часы;
- определение АКТГ в сыворотке крови в утренние часы;
- определение экскреции свободного кортизола в суточной моче;
- определение стероидных гормонов сыворотки крови (дегидроэпиандростерон-сульфат, 17-оксипрогестерон, андростендион, тестостерон, 17-β-эстрадиол у мужчин и женщин в менопаузе);
- определение соотношения между уровнем альдостерона и активностью ренина плазмы (у пациентов с АГ и/или гипокалиемией);
- развернутый клинический и биохимический анализы крови, расширенную коагулограмму;
- УЗИ органов брюшной полости, КТ органов брюшной полости с в/в контрастированием;
- R-графию органов грудной клетки, КТ органов грудной клетки;
- сцинтиграфию костей скелета (при подозрении на метастатическое поражение костей скелета);

- МРТ/КТ головного мозга с в/в контрастированием (при подозрении на метастатическое поражение головного мозга);
- ПЭТ с <sup>18</sup>ФДГ/ПЭТ-КТ;
- прямую ангиографию (для оценки инвазии крупных сосудов, опухолевого тромбоза почечной вены и НПВ);
- определение уровня MSI опухоли (ПЦР, ИГХ).

### Лабораторная диагностика

При выявлении опухоли надпочечника размером более 1 см в первую очередь рекомендовано исключить гормональную активность образования, которая может проявляться гиперкатехоламинемией, АКТГ-независимым гиперкортицизмом, первичным гиперальдостеронизмом. Важным компонентом синдрома гиперкортицизма при АКР являются электролитные расстройства (гипокалиемия, гипернатриемия), которые обусловлены влиянием избытка кортизола на почки. Гиперкортицизм при АКР сопровождается нарушением углеводного и липидного обмена (повышение уровня глюкозы крови, увеличение концентрации в плазме свободных жирных кислот и триглицеридов).

### Топическая диагностика

Важную роль в диагностике злокачественного потенциала опухоли надпочечника, ее плотности, размеров, связи с окружающими структурами играет трехфазное КТ-исследование. ПЭТ/КТ с применением <sup>18</sup>ФДГ позволяет определить распространенность, размеры, плотность и метаболическую активность образования.

### Морфологическая диагностика

Морфологическая диагностика опухоли надпочечника основывается на изучении злокачественного потенциала опухоли с помощью одной из схем балльной оценки. В настоящее время к широкому применению рекомендованы критерии Weiss как наиболее информативные и простые для повсеместного использования. При наборе 3 баллов и более по Weiss-шкале выставляется диагноз АКР.

При сомнительной органной принадлежности для дифференциальной диагностики большое значение приобретает ИГХ исследование. Определение Ki-67 клеток опухоли играет важную прогностическую роль как при локализованном, так и при распространенном АКР. При повышении индекса Ki-67 более 10–15% вероятность рецидива АКР после R0-резекции составляет не менее 80%.

Рекомендуемый алгоритмы лечебно-диагностических мероприятий при АКР представлен на рис. 1.

## 3. ЛЕЧЕНИЕ

### 3.1. Лечение локализованных стадий рака коры надпочечника

Хирургическое удаление опухоли единым блоком без повреждения капсулы опухоли при локализованных стадиях болезни (I–III ст.) — единственный метод, позволяющий излечить больного АКР. Нарушение капсулы опухоли практически в 100% наблюдений приводит к местным рецидивам. Хирургический метод также применим в случае локального рецидива болезни. Ретроспективный анализ небольших исследований показал увеличение выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости при метастазэктомиях.

У пациентов с нерезектабельной опухолью и с отдаленными метастазами циторедуктивная операция позволяет добиться клинического улучшения при гормонопродуцирующих опухолях за счет уменьшения объема опухолевой массы, уменьшения болевого синдрома, снижения гормональной нагрузки и создания благоприятных условий для последующего проведения лекарственной терапии.

#### Лучевая терапия

Лучевая терапия на послеоперационное ложе снижает риск локального рецидива, не влияя на безрецидивную выживаемость и продолжительность жизни больных. Паллиативная ЛТ может использоваться при метастатическом поражении костей, головного мозга, а также может быть рекомендована в качестве дополнительного метода местного воздействия после нерадикального хирургического лечения (резекция R1).

#### Лекарственная терапия

##### АДЪЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ

При высоком риске рецидива болезни (микроскопическая инвазия в сосуды, капсулу опухоли, Ki-67 > 10%, повреждение капсулы опухоли во время операции, III стадия, резекция R1) рекомендована адъювантная терапия. В качестве адъювантной лекарственной терапии применяется ингибитор стероидогенеза митотан, который проявляет аденолитическую активность, действуя на пучковую и частично сетчатую зону, и приводит к клеточной дегенерации коры надпочечника, не затрагивая клубочковую зону. Наряду с противоопухолевым воздействием митотан повреждает внутриклеточные ферменты, участвующие в синтезе стероидов, и таким образом снижает интенсивность надпочечникового стероидогенеза. Средняя продолжительность приема митотана в качестве адъювантной терапии составляет 2 года, но не должна превышать 5 лет.

Назначение адъювантной ХТ при раке коры надпочечника остается предметом дискуссий и не рекомендовано к использованию в рутинной клинической практике. В некоторых случаях при очень высоком риске рецидива (Ki 67 > 30%, наличие опухолевого тромба в нижней полой вене, IV стадия или резекция R1) в качестве адъювантной терапии к митотану может добавлена комбинация противоопухолевых препаратов эпопозида и цисплатина в количестве от 4 до 6 курсов.

## ЛЕЧЕНИЕ РАСПРОСТРАНЕННОГО АКР

Пациенты с неоперабельным АКР, наличием распространённого метастатического процесса после резекции первичной опухоли, быстрым прогрессированием заболевания должны получать цитотоксическую терапию в комбинации с митотаном.

Пациенты с медленным прогрессированием, олигометастатической болезнью в качестве первичного лечения могут получать монотерапию митотаном, возможно в комбинации с циторедуктивными операциями. При распространенных формах АКР эффективность монотерапии митотаном составляет от 13 до 31%.

Наиболее эффективной схемой 1 линии ХТ при распространенном раке коры надпочечника является комбинация этопозида, доксорубина и цисплатина на фоне постоянного приема митотана (EDP-M).

Результаты 2-й и последующих линий лечения метастатического АКР неудовлетворительные. В качестве 2 линии может применяться комбинация гемцитабина и капецитабина на фоне постоянного приема митотана.

У 4–5% больных АКР выявляются нарушения системы репарации ДНК (dMMR, MSI-H). Таким больным в качестве 2-й и последующих линий может быть рекомендован пембролизумаб. Как правило, распространенный АКР имеет тенденцию к быстрому прогрессированию на фоне ХТ. Медиана продолжительности жизни у этих больных не превышает 12 мес. Однако у небольшого числа пациентов с распространенным АКР отмечается индолентное течение болезни.

Схемы лечения АКР представлены в табл. 4, 5

**Таблица 4.** Адьювантная терапия АКР

Режим	Препараты
Митотан	Митотан–начальная доза 0,5–1 г/сут. с последующим повышением дозы на 1 г каждые 4–7 дней до 4–6 г/сут., ежедневно в несколько приемов; доза регулируется достигнутой терапевтической концентрацией в крови (14–20 мг/л); необходимо проверять уровень митотана в крови по следующей схеме: <ul style="list-style-type: none"> <li>• каждые 6–8 нед. до достижения целевой концентрации;</li> <li>• при достижении целевой концентрации–каждые 3 мес.</li> </ul> Определение уровня митотана в крови необходимо при возникновении побочных эффектов

**Таблица 5.** Системная химиотерапия распространенного АКР

Режим	Препараты
1 линия	
ЕАР-M	Этопозид 100 мг/м <sup>2</sup> в/в во 2–4-й дни + доксорубин 40 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день + цисплатин 40 мг/м <sup>2</sup> в/в в 3-й и 4-й дни Курс каждые 28 дней Одновременно с ХТ–митотан ежедневно в дозе, обеспечивающей его содержание в крови на уровне 14–20 мкг/мл, непрерывно

Режим	Препараты
2-я и последующие линии	
ГемСар	Гемцитабин 800 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й и 8-й дни каждые 21 день + капецитабин 1500 мг/сут. внутрь ежедневно или Гемцитабин 800 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1 й и 8 й дни каждые 21 день + капецитабин 1600 мг/м <sup>2</sup> внутрь в 1–14 дни каждые 21 день. Одновременно с ХТ–митотан ежедневно в дозе, обеспечивающей его содержание в сыворотке крови на уровне 14–20 мкг/мл, непрерывно
Пембролизумаб	Пембролизумаб 200 мг в/в кап. Курс каждые 21 день (при выявлении в опухоли признаков нарушения системы репарации ДНК (dMMR, MSI-H))

### Гормонозаместительная терапия при приеме митотана

В связи с возможностью блокирования синтеза кортизола и опасностью развития острой надпочечниковой недостаточности больные должны получать заместительную терапию ГКС:

- гидрокортизон 50–75 мг/сут. или
- кортизона ацетат 75–100 мг/сут.

Оценка адекватности заместительной терапии производится по клиническим критериям. Оценивать минералокортикоидную недостаточность необходимо по уровню электролитов с последующей коррекцией флудрокортизоном. Гипогонадизм у мужчин оценивается по клиническим проявлениям (эректильная дисфункция, гинекомастия) и подтверждается гормональной оценкой с последующим назначением заместительной терапии. Вторичный гипотиреоз (ТТГ — норма, свободный Т4 снижен) также требует заместительной терапии.

### 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.