

# ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ РАКА КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКА

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

**DOI:** 10.18 027/2224-5057-2018-8-3s2-414-420

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

Рак коры надпочечника — редкая 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. Около 60% опухолей — гормонально активные и продуцируют кортизол, альдостерон, половые гормоны. Рак коры надпочечника в Российской Федерации входит в перечень орфанных заболеваний. Лечение проводится только 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, 2, 3).

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

<b>T — первичная опухоль</b>	
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
<b>N — регионарные лимфоузлы</b>	
Nx	Регионарные лимфоузлы не могут быть оценены

**Цитирование:** Горбунова В. А., Бельцевич Д. Г., Бохян В. Ю., Коломейцева А. А., Мельниченко Г. А., Переводчикова Н. И. *Практические рекомендации по лекарственному лечению рака коры надпочечника // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2018 (том 8). С. 414–420*

N0	Регионарные лимфоузлы не поражены
N1	Метастазы в регионарных лимфоузлах
<b>M — отдалённые метастазы</b>	
M0	Отдалённых метастазов нет
M1	Есть отдалённые 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.

**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 соседних органов и почку и/или тромбоз нижней полой вены
	T3-4N0-1M0	
IV	T1-4N1-2M1	Отдалённые метастазы

## 2. ДИАГНОСТИКА

Диагноз рака коры надпочечника основывается на данных осмотра, результатах инструментальных методов обследования и патоморфологическом заключении. Диагностика производится в рамках дифференциального диагноза с другими опухолями надпочечника, наиболее часто выявляемыми случайно. При обнаружении 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 надпочечника, при котором чувствительность цитологического исследования составляет 80–86%. При других вариантах опухолей надпочечника 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 (2300) 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);
- **развёрнутый 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 (при подозрении на метастатическое поражение лёгких);
- сцинтиграфию костей скелета (при подозрении на метастатическое поражение костей скелета);
- МРТ/КТ головного мозга с в/в (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).

Рекомендуемый алгоритм лечебно-диагностических мероприятий при раке коры надпочечника представлен на рис. 1.

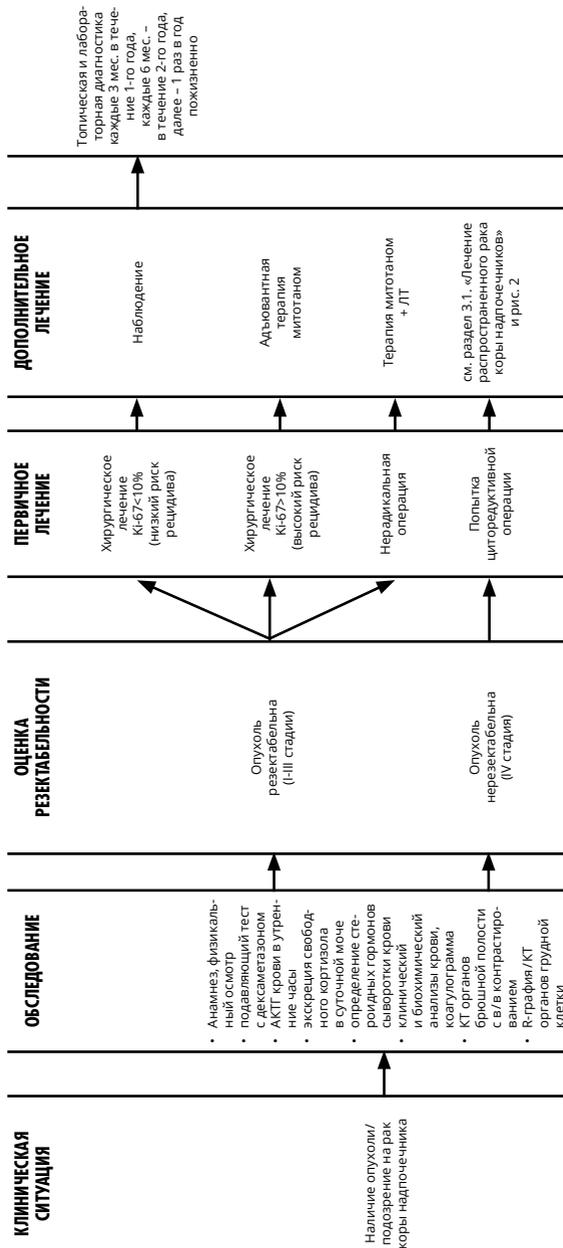


Рисунок 1. Рекомендуемый алгоритм лечебно-диагностических мероприятий при раке коры надпочечника.

### 3. ЛЕЧЕНИЕ

#### 3.1. Лечение локализованных стадий рака коры надпочечника

После выполнения радикальной операции (R0) рекомендовано динамическое наблюдение. При высоком риске рецидива болезни (размеры первичной опухоли  $\geq 8$  см, микроскопическая инвазия в сосуды, капсулу опухоли, индекс пролиферативной активности Ki-67  $>10\%$ , разрыв капсулы опухоли во время операции) рекомендована адъювантная терапия. В качестве 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, таким образом, снижает интенсивность надпочечникового стероидогенеза. Средняя продолжительность приёма митотана в качестве адъювантной терапии составляет 2 года. Остаётся дискуссионным вопрос о целесообразности назначения митотана всем без исключения больным. Особенно это актуально для пациентов с низким риском рецидива заболевания, при Ki-67  $<10\%$ . Назначение адъювантной ХТ также остаётся предметом дискуссий. Адъювантная ЛТ может быть рекомендована при высоком риске локального рецидива, например, при R1-резекции. Паллиативная ЛТ является методом выбора при метастазах в костях и головном мозге (30–40 Гр).

#### 3.2. Лечение распространённого рака коры надпочечника

Пациенты с неоперабельным раком коры надпочечника, наличием распространённого метастатического процесса после резекции первичной опухоли, быстрым прогрессированием заболевания должны получать цитотоксическую терапию в комбинации с митотаном. Пациенты с медленной прогрессией в качестве первичного лечения могут получать монотерапию митотаном, возможно в комбинации с циторедуктивными операциями. Наиболее эффективной схемой ХТ при распространённом раке коры надпочечника является комбинация этопозида, доксорубицина и цисплатина на фоне постоянного приёма митотана (EDP-M) (табл. 4).

**Таблица 4.** Рекомендуемый режим химиотерапии I линии распространённого рака коры надпочечника

EDP-M	<b>Этопозид</b> 100 мг/м <sup>2</sup> в/в во 2–4-й дни + <b>доксорубицин</b> 40 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день + <b>цисплатин</b> 40 мг/м <sup>2</sup> в/в в 3-й и 4-й дни, 1 раз в 28 дней, 6 курсов + <b>митотан</b> ежедневно в дозе, обеспечивающей его содержание в сыворотке крови на уровне 14–20 мкг/мл, непрерывно
-------	---

Во II линии лечения больных раком коры надпочечника может применяться комбинация гемцитабина и капецитабина на фоне постоянного приёма митотана (табл. 5).

**Таблица 5.** Режимы химиотерапии II линии лечения распространённого рака коры надпочечника

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-й дни каждые 21 день + митотан ежедневно в дозе, обеспечивающей его содержание в сыворотке крови на уровне 14–20 мкг/мл, непрерывно

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 до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности + митотан ежедневно в дозе, обеспечивающей его содержание в сыворотке крови на уровне 14–20 мкг/мл, непрерывно

Рекомендуемый алгоритм лечения распространённого рака коры надпочечника представлен на рис. 2.



**Рисунок 2.** Алгоритм лечения распространённого рака коры надпочечника.

### 3.3. Рекомендации по лечению митотаном

Терапию митотаном начинают с дозы 500–1000 мг/сут. с последующим повышением дозы на 1000 мг каждые 4–7 дней до 4000–6000 мг/сут. ежедневно или до максимально переносимой дозы. Препарат принимается 2–3 раза в сутки во время еды. Повышение дозы регулируется:

- переносимостью препарата;
- достигнутой терапевтической концентрацией (14–20 мг/л).

Проверять уровень митотана в крови необходимо:

- каждые 4–8 нед. до достижения целевой концентрации;
- при достижении целевой концентрации — каждые 3 мес.

Определение уровня митотана в крови необходимо при возникновении побочных эффектов.

### 3.4. Рекомендации по заместительной терапии при лечении митотаном

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 эффективности 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.

## 4. НАБЛЮДЕНИЕ

Наблюдение рекомендуется проводить, ориентируясь на общие онкологические принципы наблюдения за пациентами после хирургических вмешательств и/или ХТ. Периодичность визитов составляет 1 раз в 3 мес. в течение 1-го года, 1 раз в 6 мес. — в течение 2-го года, в дальнейшем пожизненно — 1 раз в год.