

Тактика ведення хворих на адренокортикальний рак

А.М. Кваченюк,
Л.А. Луценко,
О.І. Галузинська,
І.С. Супрун,
Д.А. Кваченюк,
К.В. Негрієнко

Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

Резюме. Вивчено клініко-лабораторні особливості перебігу різних видів злоякісних пухлин надниркових залоз. Проведено комплексний аналіз методів топічної діагностики, систематизовано та чітко визначено критерії злоякісного процесу. Розроблено методики морфологічної до- та інтраопераційної верифікації природи пухлини надниркової залози. Доведено, що найбільш оптимальним втручанням при злоякісних пухлинах надниркових залоз є адреналектомія з пухлиною *en bloc* та систематична дисекція лімфовузлів паранефрального, парааортального (зліва) та паракавального (справа) колекторів. Вивчено різні схеми терапії препаратами о,п'-дихлордифенілдихлоретану (о,п'-ДДД) та виявлено, що тільки застосування препаратів о,п'-ДДД в максимально толерантних дозах якомога триваліший час після хірургічного втручання дозволяє отримати найефективніші результати при радикальному лікуванні адренокортикального раку. При цьому доведено не ефективність інших схем терапії о,п'-ДДД.

Ключові слова: надниркові залози, пухлини надниркових залоз, адренокортикальний рак, пункційна біопсія, адреналектомія, лімфодисекція.

Злоякісні пухлини кори надниркових залоз (НЗ) – адренокортикальний рак (АКР) – відносять до найважчих форм онкоендокринної патології, які при несвоєчасній діагностиці та неадекватному лікуванні є абсолютно смертельними [1]. За останній час увага до пухлинних захворювань НЗ значно зросла. При використанні сучасних методів топічної діагностики (УЗД, КТ, МРТ) пухлини НЗ часто діагностуються як «випадкова знахідка». Розміри їх становлять від кількох міліметрів до 20 см і більше в діаметрі. Такі пухлини називають інсиденталомами. Пухлини більші за 10

см в більшості випадків є злоякісними. Особливо актуальним завданням є диференціація доброякісних і злоякісних інсиденталом для визначення тактики подальшого лікування. Виявлення гормональної активності пухлини – одне з прямих показань для оперативного лікування незалежно від її розмірів чи ознак злоякісності [2].

Для успішної діагностики і лікування хворих із АКР необхідне виконання комплексу клініко-лабораторних та інструментальних досліджень, складних хірургічних втручань, післяопераційної променевої і хіміотерапії, проведення комплексних реабілітаційних заходів та тривалого диспансерного спостереження. У зв'язку з цим виникає потреба в розробці уніфікованих підходів і прийомів при органі-

* адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна; e-mail: zdovado@ukr.net

зації допомоги хворим з АКР. АКР – рідкісна пухлина з розповсюдженістю приблизно два випадки на мільйон населення на рік. Спостерігається підвищення частоти захворюваності серед дітей до 5 років і в дорослих 40-50 років. АКР зустрічається частіше в жінок (58,6%), ніж у чоловіків (41,4%) [3]. Пухлини можуть бути як гормонально-неактивними, так і гормонально-активними з гіперсекрецією кортизолу, альдостерону, андрогенів чи естрогенів. Більше 50% АКР супроводжуються гормональною гіперсекрецією. У структурі хірургічної патології НЗ на їхню частку припадає 10-12% [4]. Етіологія АКР не відома, хоч є дані про хромосомні порушення і пошкодження продукції фактора росту, що може бути можливим молекулярним механізмом патогенезу АКР. Епідеміологічні дослідження демонструють збільшення ризику АКР при курінні в чоловіків та використанні оральних контрацептивів у жінок [5].

У процесі ембріогенезу НЗ утворюються з тканин різних морфологічних структур, які в подальшому виконують свої самостійні функції в організмі. Різний клітинний склад шарів кори і мозкової речовини НЗ визначають і різну морфологічну, клінічну і патофізіологічну поведінку пухлин, що виникли з різних структур. Внаслідок цього виділяють злякисні пухлини коркової речовини НЗ (АКР), мозкової речовини (феохромобластома) і мезенхімальні злякисні пухлини.

Для характеристики злякисних пухлин кори НЗ (як з ознаками гормональної активності, так і «німих») при описанні субстрату необхідно вказувати такі варіанти:

- Аденокортикальна карцинома
- Анапластичний рак НЗ

Окрема рубрика для анапластичного раку зумовлена тим, що як клініцистам, так і морфологам доводиться зустрічатися з подібною вкрай злякисною пухлиною, яка має характерні морфологічні риси, високу агресивність перебігу і несприятливий прогноз, незважаючи на комбіновану терапію, що проводиться. У виняткових випадках анапластичний рак НЗ може протікати з гормональною гіперсекрецією, що потребує свого визначення в діагнозі (наприклад, синдром Кушинга).

Враховуючи те, що характер клінічних синдромів є важливим чинником у діагностиці, лікуванні хворого і для прогнозу захворювання, обов'язковим є виділення їх при формулюван-

ні діагнозу. Починати діагностику необхідно з опису субстрату хвороби: «аденокортикальний рак», який завжди необхідно доповнювати характерним клінічним синдромом (синдромами при змішаних пухлинах):

- синдром Кушинга;
- вірільний синдром;
- синдром Кона;
- синдром фемінізації;
- гормонально-неактивний аденокортикальний рак.

Хворі з нефункціонуючими пухлинами як правило звертаються до лікаря зі скаргами на слабкість, болі в животі, попереку, порушення пасажу кишечника, дизуричні розлади, субфебрилітет. Іншими менш частими симптомами є анемія, втрата ваги, гематурія, варикоцеле, порушення ритму дихання [6]. Частина гормонально-неактивних («німих») пухлин не мають клінічної симптоматики. При значних розмірах ці пухлини можуть стати досяжними для пальпації, викликати порушення з боку розташованих поряд органів, судин і нервів.

Більшість гормонально-активних АКР секретують кортизол. Рідше пухлини секретують андрогени, естрогени або альдостерон. Змішані форми гормональної секреції зустрічаються в 75% випадків [7]. Швидкий розвиток синдрому Кушинга, найчастіше з вірилізацією, є характерним для АКР. Перебіг гормонально-активного АКР характеризується швидким наростанням симптоматики і прогресуючим погіршенням стану хворих, що є відмінною ознакою від подібних за клінікою захворювань на основі доброякісних пухлинних і гіперпластичних процесів в НЗ (хвороба Іценка-Кушинга).

Слід зауважити певну послідовність розвитку клінічних синдромів при гормонально-активному АКР. Найбільш ранніми ознаками АКР з клінікою синдрому Кушинга є порушення статевої функції, збільшення маси тіла, гіпертонія, зміни шкіри та зовнішності. Пізніше приєднується остеопороз, розлади вуглеводного обміну. У хворих спостерігається виражене диспластичне ожиріння з переважним накопиченням жиру в області обличчя, плечового поясу, передньої черевної стінки з витонченням кінцівок за рахунок проксимальних аміотрофій, гіперемія і одутлість обличчя (матронізм). Шкіра стає сухою, тургор її знижується, з'являються типові широкі, звиті, синюшно-багряні риси розтягнення (стрії), які локалізуються на тулубі, кінцівках [8]. Пара-

КЛІНІЧНІ ТА ФУНДАМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

лельно спостерігаються різного ступеня гірсутизм, наявність вугрового висипу, ламкість судин шкіри.

При АКР з вірильним синдромом першими виникають порушення статевої функції, а потім приєднуються явища дефемінізації і маскулінізації в жінок. Вірильний синдром проявляється гіпоплазією молочних залоз, зміною тембру голосу, появою вугрового висипу на шкірі, випадінням волосся на голові, гіпертрофією клітора. Паралельно спостерігається аменорея, неплідність, нерідко артеріальна гіпертонія. У дітей клініка супроводжується синдромом несправжнього передчасного статевого дозрівання за ізосексуальним типом у хлопців і гетеросексуальном – у дівчаток.

Клініка АКР з синдромом Кона в більшості випадків характеризується артеріальною гіпертонією, тахікардією, м'язовою слабкістю (міастенією) [9]. Спостерігається ступінь вираженості міастенії від легкої м'язової слабкості до важких псевдопаралітичних станів. Характерним є зниження концентраційної функції нирок, поліурія, полідипсія, ніктурія, пієлонефрити.

АКР з синдромом фемінізації – украй рідкісна пухлина, що описана в чоловіків. Клініка супроводжується розвитком елементів фемінізації (зміна статури за жіночим типом, гінекомастія), атрофією яєчок, імпотенцією, іноді гіпертонією, збільшенням маси тіла.

За наявності певного клінічного синдрому гіперкортицизму проводяться відповідно спрямовані гормональні дослідження. При синдромі Кушинга визначають вміст вільного кортизолу і АКТГ в плазмі, 17-ОКС, 17-КС і вільного кортизолу в добовій сечі, проводять функціональні проби (за показаннями) – малу і велику дексаметазонаві проби [10].

У хворих із вірильним синдромом визначають рівні тестостерону та дегідроепіандростерону в крові і сечі, 17-КС – у добовій сечі. Для діагностики синдрому Кона необхідне дослідження концентрації альдостерону й активності реніну в плазмі, вільного альдостерону в добовій сечі, проведення маршової проби, при наявності ознак фемінізації – визначення сумарних і фракційних естрогенів у крові і сечі.

У випадках виявлення пухлини кори НЗ без клінічних ознак гормональної активності в обов'язковому порядку виконується дослідження вмісту кортизолу, 17-ОКС, 17-КС, альдостерону, реніну, тестостерону, ДГЕА, естрогенів, оскільки низка новоутворень су-

проводжуються підвищенням секреції тих чи інших груп гормонів, але вони є недостатніми для розвитку відповідної клінічної картини (субклінічний перебіг) [11]. Виявлення ознак гіперсекреції є прямим показанням для оперативного лікування.

Сучасним неінвазивним методам досліджень (УЗД, КТ, МРТ) притаманна достатня точність і здатність виявлення пухлини НЗ до 0,5-1 см у діаметрі [12]. Вони є безпечними, не мають протипоказань, мають можливість багаторазового повторення при швидкості виконання.

Розмір пухлини, що виміряна за допомогою КТ чи МРТ, є одним із показових критеріїв злоякісності. Численні статистичні дослідження свідчать, що пухлини кори НЗ до 4 см в діаметрі рідко бувають злоякісними. Коли вони перевищують цю межу, вірогідність їх злоякісності різко зростає. Пухлини більше 6 см у 80% випадків є злоякісними [13]. Враховуючи агресивну природу АКР, небезпечним є спостереження пухлини, що збільшується, яка за розміром є меншою 6 см. Тому пухлини, більші ніж 4 см у діаметрі підлягають оперативному видаленню, навіть якщо до операції не було переконливих ознак малігнізації за даними КТ чи МРТ [14].

Значимість КТ і МРТ різко зростає при знаходженні «німих» пухлин, менші ніж 4 см у діаметрі [15]. Критеріями злоякісності за даними КТ і МРТ є гетерогенність, неправильна форма і нечіткий контур пухлини, наявність переривистої капсули, кальцифікатів, вогнищ некрозу. Додатково до МРТ-характеристик злоякісності включають щільність сигналу за Т2-зваженим зображенням: при аденомах наявна низька щільність сигналу порівняно з печінкою (співвідношення пухлина/печінка <1,4), АКР і метастази в НЗ щільніші (співвідношення пухлина/печінка 1,2-2,8). Феохромоцитома зазвичай є найщільнішою (співвідношення пухлина/печінка >3). Використання показника щільності сигналу для диференціації доброякісних і злоякісних уражень НЗ не завжди можливе, оскільки в низці випадків зареєстровані хибнопозитивні і хибнонегативні результати. Модифікація в МРТ техніці може бути корисною для диференціації доброякісних і злоякісних пухлин. Модифікація полягає у внутрішньовенному введенні гадолінію: аденоми демонструють незначне накопичення препарату і швидке його вимивання; злоякісні пухлини і феохромоцитоми демонструють значне накопичення препарату

і повільне його вимивання. До модифікації відносять і Т1-зважену хімічну зміну зображення (різниця в ліпідному вмісті між доброякісними і злоякісними пухлинами). На користь злоякісного процесу свідчить гетерогенність структури пухлини, неправильна форма, нечіткі межі, крововиливи на КТ, недостатність жирової щільності за зовнішньофазовим градієнтом зображення МРТ чи гетерогенним сигналом на Т2-зваженому МРТ. У випадках, коли пухлина має розміри, менші ніж 4 см, але присутні чіткі ознаки злоякісності за даними КТ чи МРТ, спостереження є не виправданим і ці пухлини також підлягають хірургічному видаленню.

Таким чином, гормонально-неактивні пухлини розміром 4 см без ознак злоякісності за даними топічних методів підлягають хірургічному лікуванню, якщо вік і загальний соматичний стан хворого дозволяють це зробити. За наявності хоча б однієї ознаки малігнізації згідно з даними обстеження пухлина підлягає видаленню незалежно від розміру. Також показанням для оперативного втручання є пухлини будь-якого розміру при реєстрації гіперпродукції гормонів.

Тонкоголова аспіраційна пункційна біопсія (ТАПБ) є важливим морфологічним методом підтвердження злоякісності новоутворення. У зв'язку з топографічними особливостями локалізації НЗ проведення ТАПБ пухлин невеликих розмірів (до 3 см) може супроводжуватись певними технічними труднощами, і проведення процедури в низці випадків є нереальним [16]. Це стосується, насамперед, хворих з ожирінням, вираженим метеоризмом кишечника. При нормо- чи гіпостенічній статури пацієнта підготовлений спеціаліст під контролем УЗД або КТ без труднощів проводить ТАПБ пухлин розмірами 2 см і більше. Якщо технічні можливості дозволяють, але немає достовірних ознак злоякісності згідно з клінічним і топічним дослідженнями, проведення ТАПБ пухлини НЗ є вкрай бажаним як при підготовці хворого до операції (для визначення адекватності хірургічного втручання), так і у випадку динамічного спостереження за хворими (при гормонально-неактивних пухлинах до 4 см в діаметрі) для впевненості в доброякісному генезі захворювання.

ТАПБ в обов'язковому порядку повинна проводитися при ізольованій пухлині НЗ у хворих, в анамнезі яких було діагностовано рак іншої локалізації, або ж якщо є клініч-

ні, лабораторні чи топічні дані про первинну карциному позанадниркової локалізації. Наявність двобічної пухлини НЗ є сама по собі підозрою щодо метастатичної природи хвороби, і, окрім ТАПБ, необхідно провести повне онкологічне обстеження пацієнта.

При виявленні пухлини іншої локалізації проводять її пункційну біопсію для порівняльного морфологічного аналізу з результатами ТАПБ пухлини НЗ. При наявності даних про видалення раку позанадниркової локалізації необхідне порівняння патоморфологічних препаратів первинної операції з даними ТАПБ пухлини НЗ. У НЗ часто локалізуються двобічні метастази ракових пухлин легенів, молочних залоз, шлунка, підшлункової залози, товстої кишки та нирок, а також меланоми і лімфоми. У випадку наявності меланоми чи анамнестичних даних про її видалення проведення ТАПБ пухлини НЗ є не виправдано ризикованим.

Методами інтраопераційної діагностики АКР є інтраопераційна ревізія пухлини і регіонарних колекторів лімфовідтоку та метод інтраопераційної експрес-цитології. Якщо до операції немає ознак злоякісності, хірург зобов'язаний макроскопічно оцінити пухлину і перевірити паранефральну, парааортальну і паракавальну клітковину. Злоякісні пухлини зазвичай мають більші розміри, неправильну форму, бугристу поверхню, схильні до адгезії та інвазії в оточуючі органи і тканини. При ревізії клітковини заочеревинного простору хірург оцінює стан лімфатичних вузлів і можливості їх метастатичного ураження. Найчастіше АКР метастазує в клітковину воріт нирки. Наступними за частотою метастазування є паранефральна, паракавальна і парааортальна клітковина. Зона ревізії лімфовузлів: від малого тазу каудально до нижньої поверхні печінки (справа) чи селезінки (зліва) краніально. При виявленні макроскопічних ознак злоякісності первинної пухлини чи наявності метастатично уражених лімфовузлів, окрім адреналектомії, з пухлиною проводять дисекцію лімфовузлів заочеревинного простору.

Достатньо інформативним є експрес-метод цитологічного дослідження інтраопераційних мазків-відбитків видаленої первинної пухлини: пухлина розтинається поза зоною операції, і з розтинів беруть мазки для наступного мікроскопічного дослідження. Інформативність методу досягає 90-95%.

Якщо клінічні, топічні, інтраопераційні,

КЛІНІЧНІ ТА ФУНДАМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

морфологічні методи не виявляють малігнізації, оперативне втручання достатньо обмежити адреналектомією з пухлиною. При розмірах пухлини до 6 см можливо проведення ендоскопічної операції. При наявності ознак малігнізації застосування ендоскопічної техніки протипоказане у зв'язку з ризиком інтраопераційної дисемінації пухлини і неможливості проведення повної дисекції лімфовузлів заочеревинного простору.

На відміну від сучасних класифікацій стадійності для солідних пухлин, система стадійності АКР групує хворих за розмірами, ознаками адгезії, безпосередньої інвазії в оточуючі органи і позитивному метастатичному ураженні регіонарних колекторів лімфовідтоку, наявності віддалених метастазів (табл.). Крім того, у формулюванні діагнозу обов'язковим є позначення стадії процесу згідно з TNM-системою [17].

Для відпрацювання оптимальної хірургічної тактики особливо важливим є вивчення шляхів локального розповсюдження АКР, оскільки радикальність втручання залежить, насамперед, від можливості одночасного повного видалення пухлини та регіонарних метастазів.

Регіонарне метастазування АКР відбувається в більшості випадків лімфогенно. Українською зустрічається імплантаційне (ятрогенне) регіональне метастазування як результат попереднього оперативного втручання. Найчастіше імплантаційне метастазування зустрічається після спроби ендоскопічного видалення АКР. Віддалені метастази частіше утворюються при гематогенному розповсюдженні (легені, печінка, кістки хребта, тазу, кістки черепа, ключиці, головного мозку). Але лімфогенний шлях віддаленого метастазування відіграє не меншу роль (контралатеральна НЗ, черевна порожнина, малий і великий сальники, підшлункова залоза, надключичні і пахвові лімфовузли).

Регіонарні метастази виявляються у 35-

40% хворих з установленим діагнозом АКР. Пухлина найчастіше метастазує в лімфовузли паранефральної клітковини (до 50% регіонарних метастазів). Особливо характерним для метастазування в цей регіонарний колектор є ураження лімфовузлів воріт нирки, що в ряді випадків може супроводжуватися інвазією у ниркову ніжку, та, як наслідок, спонукає хірурга проводити нефректомію. Паранефральні метастази можуть зустрічатися від верхнього полюсу нирки і розповсюджуватися по клітковині донизу за ходом сечоводу до малого тазу. Ураження паранефрального колектора відповідає стадії N1 за TNM-класифікацією. У 40% випадків метастазування в парааортальний (зліва) і паракавальний (справа) регіонарні колектори лімфовідтоку, що відповідає стадії N2 за TNM-класифікацією. Метастазування в парааортальні і паракавальні лімфовузли часто супроводжується інвазійним ростом у м'язи спини. Значно рідше (10%) АКР метастазує в піддіафрагмальні і підпечінкові лімфовузли, у парієтальну очеревину та ниркову паренхіму. За нашими даними, біля 30% хворих мали поодинокий ізольований метастаз, тоді як у решти 70% спостерігались численні метастази в один або декілька регіонарних колекторів.

Установлення діагнозу АКР є абсолютним показанням для хірургічного лікування. На сьогодні у зв'язку з більшими можливостями оперативної техніки, методів знеболювання та інтенсивної терапії, а також використання нових медикаментозних засобів показання для операції значно розширені. Загальний важкий стан хворих, розміри пухлини та навіть наявність віддалених метастазів не є протипоказаннями для оперативного лікування. Видалення основного пухлинного вогнища відкриває перспективу для подальшого впливу хіміотерапією на віддалені метастази.

Останніми роками все ширше використову-

Таблиця. Стадійні системи для АКР

Стадія	T N M
I	T1 (<= 5см, без інвазії), N0, M0
II	T2 (> = 5см, без інвазії), N0, M0
III T3N0M0, T1-3N1-2M0	T3 (будь-який розмір пухлини, але локальна інвазія в оточуючу клітковину, без залучення оточуючих органів, пряме проростання пухлини в нижню порожнину або ниркову вену) та/або N1-2 (ураження регіонарних лімфовузлів: N1-паранефральних, N2-парааортальних, паракавальних лімфовузлів), M0
IV T4N0M0, T1-4N1-2M0 T1-4N0-2M1	T4 (будь-який розмір пухлини, з інвазією в оточуючі органи) та/або фіксовані уражені лімфовузли та/або M1 (віддалені метастази)

ється методика «debulking surgery» - розвантажувальні онкологічні операції, які полягають у резекційних процедурах при неоперабельних пухлинах, що призводить до значного зменшення резидуальної пухлинної маси, вплив хіміотерапії та/або променевої терапії на яку в подальшому стає ефективнішим. Крім того, найчастіше висновки про операбельність пухлини можна зробити лише під час операції. Неоперабельними можуть вважатися хворі в термінальній стадії захворювання з розповсюдженими пухлинами, численними віддаленими метастазами, незворотними порушеннями серцево-судинної системи, печінки, нирок, що є абсолютними протипоказаннями для проведення наркозу й операції. Решта методів лікування (хіміотерапія, променева терапія, симптоматичне лікування) є додатковими до хірургічного і мають бути використані в комплексі лікування АКР. Комбінація хірургічного втручання з хіміотерапією забезпечує вищу ефективність лікування та підвищує виживаність хворих. Застосування променевої терапії і хіміотерапії без оперативного лікування проводиться в неоперабельних випадках для симптоматичного лікування.

Повне хірургічне видалення пухлинної тканини – єдиний потенційно ефективний метод лікування АКР. Найважливішим прогностичним чинником хвороби є можливість виконати повне видалення пухлини і регіонарних метастазів. Хворі, яким було проведено нерадикальне видалення пухлинної тканини (менше ніж тотальне видалення первинної пухлини чи тотальне видалення первинної пухлини, але залишені метастази, що не видаляються), мають крайній несприятливий прогноз та виживаність у середньому менше року.

Ендоскопічна адреналектомія є непридатною для АКР та повинна виконуватися для доброякісних пухлин НЗ менше 5 см у діаметрі [18]. Тому якщо при диференціальній діагностиці не є можливим виключити АКР, то необхідно провести відкриту операцію для проведення «en bloc-резекції» пухлини і дисекції заочеревинного простору в разі потреби.

Одним з основних чинників, що визначає успішний вихід оперативного втручання, є вибір адекватного доступу. Останній при мінімальній травматичності і безпеці для хворого повинен забезпечити вільне маніпулювання для хірурга і можливість виконання операції в повному обсязі. На сьогодні описано близько

50 доступів до НЗ, які можна розділити на 3 групи: лапаротомні, трансторакальні, транслюмбальні (екстраперитонеальні). Оптимальними є транслюмбальні, екстраперитонеальні доступи. Розкриття грудної чи черевної порожнини недоцільне через загрозу розвитку інфекційних ускладнень (перитоніту, емпієми плеври) та імплантації метастазів.

В Інституті ендокринології та обміну речовин НАМН України розроблено методику операції при злоякісних пухлинах НЗ, яка включає не тільки повне видалення первинної пухлини одним блоком з НЗ, але й проведення радикального видалення лімфовузлів парааортального, парааортального і паракавального колекторів.

Операція здійснюється таким чином: виконується екстраперитонеальна люмботомія за Гірголамом із резекцією XI та/або XII пар ребер, розкривається фасція Томпсона, мобілізується нирка і виконується тракція її каудально. Процес видалення пухлини починається з оцінки її взаємовідношень із ниркою і мобілізації останньої. За великих розмірів пухлина може досягати воріт нирки, нерідко рутує і зміщує її донизу; тоді виникають труднощі при відокремленні пухлини від елементів ниркової ніжки. Як крайні варіанти, спостерігаються ситуації, за яких нирка майже повністю опиняється «впаяною» в пухлинний конгломерат. Приблизно в 10% випадків через неможливість мобілізувати нирку без ризику пошкодження її паренхіми та судин при масивному проростанні нирки пухлиною доводиться виконувати нефректомію.

Після мобілізації та низведення нирки починають мобілізацію пухлини: спочатку по латеральному і верхньому контуру, а потім – по медіальному. Останній етап є найбільш відповідальним і складним, тому що пов'язаний з необхідністю ідентифікації і лігуванням судинної ніжки пухлини – центральної вени НЗ, яка справа у вигляді короткого (2-6 мм) стовлу впадає в нижню порожнинну вену (НПВ), а зліва (5-15 мм) – у ниркову вену. У процесі виділення пухлини основним завданням є попередження пошкодження оточуючих органів, магістральних судин (зліва – нирки та ниркові судини, підшлункова залоза, справа – печінка, НПВ, нирка і ниркові судини) та забезпечення надійного гемостазу. Поетапно мобілізують пухлину, виділяють та лігують центральну вену НЗ і судини, що живлять пухлину. Пух-

КЛІНІЧНІ ТА ФУНДАМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

лина одним блоком з НЗ та оточуючою клітковиною видалається. Після видалення пухлини виконують ревізію її ложа. Знайдені судини, за можливості, обробляють діатермокоагуляцією для забезпечення онкологічної абластичності оперативного втручання.

Наступним етапом операції є обов'язкова систематична радикальна паранефральна, парааортальна чи паракавальна дисекція: 1) видалається паранефральна клітковина, починаючи з верхнього полюсу нирки до *septi fasciales reni* і від *fascia prerenalis* до *fascia retrorenalis* з обов'язковою «скелетизацією» воріт нирки; 2) видалається парааортальна чи паракавальна клітковина (*textus cellulosus retroperitonealis*) від *promontorium* до *fascia diaphragmatic* і від *fascia retroperitonealis* до *fascia quadrata* та від фасціального вузла (місця сполучення парієтальної очеревини, внутрішньочеревної і заочеревинної фасцій). Проводиться «скелетизація» НПВ при правобічних операціях і аорти – при лівобічних на вказаних рівнях. Оперативний прийом завершується підведенням до ложа пухлини активного дренажу. Завершуючи операцію, необхідно ретельно та анатомічно відновити цілісність рани, одночасно намагаючись не брати до швів великих масивів м'язів, щоб уникнути їх ішемізації. Операція виконується в один етап і дозволяє досягнути максимальної онкологічної радикальності.

Основним методом у лікуванні АКР є хірургічний [19]. Але медикаментозна терапія відіграє також важливу роль у комплексному лікуванні цієї патології. Виділяють два основних види хімотерапії пухлин НЗ – специфічна антигормональна і загальна хімотерапія. Необхідність та мета застосування лікувальних засобів залежить від кожного конкретного випадку. Медикаментозну терапію використовують для передопераційної підготовки, для профілактики рецидивів і метастазів у післяопераційному періоді, для паліативного лікування неоперабельних пухлин чи при генералізації процесу. Незважаючи на розвиток оперативної техніки, нерідко технічно важко (нерідко і неможливо) повністю видалити пухлинну тканину. У випадках, коли може відбуватися розрив капсули пухлини, якщо немає впевненості в максимально повному видаленні регіонарних метастазів або ж передопераційно діагностуються віддалені метастази, використання фармакотерапії АКР є обов'язковим.

Основними завданнями фармакотерапії АКР є

гальмування росту пухлини та її медикаментозна руйнація. При гормональній активності АКР не менш значним завданням є пригнічення гормональної гіперпродукції пухлини або блокування дії гормонів, що у багатьох випадках продовжує життя та полегшує страждання хворих. Серед цих препаратів необхідно виділити такі: похідні орто,пара-дихлордифенілдіхлоретану – о,п'-ДДД (Хлодитан, Мітотан, Лізодрен), Етомідат, Аміноглютетимід, Метирапон, Кетоконазол, Трилостан, препарат RU-486. До арсеналу засобів медикаментозного лікування АКР, особливо при використанні комбінованих схем, включають загальні цитостатичні препарати: Адріаміцин, Блеоміцин, Етопозид, Цисплатина. При гормонально-неактивному АКР призначаються хіміопрепарати загальної цитостатичної дії. Застосування антигормональних препаратів є недоцільним [20].

Найширше застосування в лікуванні АКР здобув Хлодитан, який викликає гальмування біосинтезу кортикостероїдів і деструкцію пухлини. Авторами пропонується кілька режимів прийому Хлодитану як у якості монотерапії, так і як компонента комплексної терапії, яка включає в себе хірургічне втручання, променеву, хімотерапію загальної дії, симптоматичне лікування.

За потреби препарат призначається для передопераційної підготовки важким хворим, що через свій стан не можуть бути негайно оперовані. Зазвичай хворі приймають Хлодитан одним курсом по 4-8 г/добу протягом 2-3 тижнів. Після прийому вже 50-70,0 г препарату спостерігається стабілізація загального стану хворих, знижується рівень гормонів, покращується низка метаболічних показників, функції серцево-судинної системи, органів дихання, паренхіматозних органів і створюється можливість проведення оперативного втручання з меншим ризиком.

В обов'язковому порядку препарат призначається з метою симптоматичної терапії після нерадикальних операцій, в інооперабельних випадках, при виникненні неоперабельного рецидиву пухлини, генералізації процесу після операції, наявності віддалених метастазів. Цим хворим препарат призначається в максимально толерантних дозах (6-10 г/добу) для постійного прийому.

Хворим після потенційно чи умовно радикальних операцій препарат також призначається в максимально толерантних дозах до

8-12 г/добу впродовж якомога тривалого періоду. Паралельно необхідно призначати гепатопротекторні препарати (Гептрал, Есенціале тощо). Така схема дозволяє досягти максимальної ефективності комбінованого лікування АКР та підвищити виживаність хворих. Ця схема виправдана і після радикального видалення рецидиву АКР. При зниженні дози Хлодитану різко збільшується кількість рецидивів пухлини або поява регіонарних і віддалених метастазів.

Застосування максимально толерантних доз Хлодитану часто супроводжується гастроінтестинальними (анорексія, нудота, блювота) і неврологічними (сонливість, дратівливість) побічними ефектами, які зазвичай спостерігаються рідше та є слабкіше вираженими при використанні гепатопротекторних і симптоматичних засобів. Слід зауважити, що застосування Хлодитану значно легше переноситься більшістю хворих порівняно з традиційною хімотерапією, а ефективність Хлодитану при АКР значно вища, ніж інших хімотерапевтичних засобів.

Системна хімотерапія, що включає Етопозид, Доксирубіцин та Цис-платину (ЕДЦ) як правило застосовується для лікування пізніх стадій хвороби і у хворих, лікування яких Хлодитаном виявилось неефективним, а також при низькодиференційованому та анапластичному АКР [21]. Курс ЕДЦ (Етопозид 100 мг/м² на 5, 6, 7 день; Доксирубіцин 20 мг/м² на 1, 8 день; Цис-платина 40 мг/м² на 2, 9 день) повторюється кожні 4 тижні. Проводиться до шести циклів.

Монотерапія одним із системних хімопрепаратів неефективна. Але в комбінації їх з Хлодитаном спостерігається виражений клінічний ефект. При цьому можливе зниження дози Хлодитану, що особливо важливо для хворих із низькою переносимістю препарату. Цис-платину по 75-100 мг/м² кожні 3 тижні комбінують із Хлодитаном (4-5 г/добу), що викликає до 50% рівня відповіді на хімотерапію.

Ще одним препаратом в арсеналі фармакотерапії гормонально-активного АКР є Метирапон, який блокує фінальну стадію біосинтезу кортизолу – 11 β -гідроксилювання. Метирапон призначається по 750 мг/добу і має швидку дію. Внаслідок особливості дії стимулюється синтез андрогенів, що викликає гірсутизм і вірилізацію. Метирапон є ефективним препаратом другого ряду для контролю секреції кортизолу. Він не є цитотоксичним.

Кетоконазол – антигрибковий імідазол, який викликає інгібіцію стероїдного синтезу в гонадах і НЗ. Кетоконазол (Нізорал) ефективно знижує рівень циркулюючих андрогенів. На відміну від Хлодитану, Кетоконазол є потужним інгібітором синтезу холестерину, але має більш виражену гепатотоксичність. Препарат ефективний при гіперкортицизмі, спричиненому АКР, і має також антипроліферативну дію.

Аміноглютетимід блокує перетворення холестерину на прегненолон в усіх тканинах і тим самим знижує синтез кортизолу, альдостерону й естрогенів. Інгібіція ароматази призводить до посилення антиестрогенного ефекту і може бути використана тільки для симптоматичного лікування АКР [22]. Застосування препарату обмежується значними побічними ефектами (гіпотиреоз, шкіряний висип, лихоманка). Застосування антигормональних препаратів може супроводжуватися розвитком хронічної надниркової недостатності в результаті пригнічення функції НЗ, що залишилася, і блокування резидуальної пухлинної тканини, метастазів. Розвиток гіпокортицизму не є приводом для скасування цих препаратів. Хворим призначається замісна терапія кортизолом у фізіологічних дозах (25-50 мг/добу).

RU 486 (Міфепристон) є антагоністом глюкокортикоїдних рецепторів. Прийом його у зростаючих дозах від 5 до 20 мг/добу призводить до швидкого клінічного ефекту. Єдиним недоліком є те, що важко відслідковувати рівень відповіді, оскільки концентрація кортизолу не знижується, і гіпокортицизм лабораторно діагностувати важко (необхідно оцінювати гіпокортицизм за рівнем глюкози крові). Як і Аміноглютетимід RU 486 (Міфепристон) може бути використаний тільки для симптоматичного лікування АКР.

Таким чином, за винятком о,п'-ДДД (Хлодитану), решта препаратів (Метирапон, Кетоконазол, Аміноглютетимід, RU 486) не мають адренортиколітичного ефекту. Тому останні можуть призначатися тільки з метою контролю гіперкортицизму, а не як протипухлинні препарати.

Променева терапія, як додатковий метод лікування АКР після виконання повного хірургічного видалення пухлини, є малоефективною [23]. Крім того, вона може поглиблювати гастроінтестинальні розлади, що виникають у процесі лікування при використанні хімотерапії. Зауважено ефективність променевої терапії як паліативного методу при впливі на

болючі кісткові метастази АКР. Променева терапія в комбінації з терапією Хлодитаном і хіміотерапією загальної дії в рідкісних випадках може застосовуватися перед спробою хірургічного видалення сумнівно операбельних пухлин. В останньому випадку пухлина може зменшуватися в розмірах, ознаки інвазивності будуть виражені слабкіше. Променева терапія може рекомендуватися в комплексі лікування анапластичного АКР, оскільки останній є найагресивнішою формою АКР і має несприятливий прогноз, незважаючи навіть на ранню діагностику.

Висновки

1. Адренкортикальний рак – агресивна швидкопрогресуюча злоякісна пухлина, за якої лише своєчасна діагностика і наступне адекватне комбіноване лікування може забезпечити тривалу ремісію хворого.
2. Методи топічної діагностики (УЗД, КТ, МРТ) є достовірними методами візуалізації пухлини надниркових залоз і можуть у частині випадків визначити злоякісний характер ураження.
3. Тонкоголково аспіраційна пункційна біопсія пухлини надниркової залози – досить достовірний метод доопераційної діагностики злоякісного процесу. Але у зв'язку з інвазивністю і наявністю певних анатомічних особливостей розташування пухлин надниркових залоз ТАПБ в деяких випадках виконувати неможливо. При цьому тонкоголково аспіраційну пункційну біопсію пухлин надниркових залоз необхідно проводити в більшості хворих, коли за допомогою інших методів неможливо провести диференціацію доброякісних та злоякісних пухлин.
4. Інтраопераційна експрес-цитологія є неінвазивним інформативним методом діагностики адренкортикального раку. Інтраопераційна експрес-цитологія повинна проводитися в обов'язковому порядку всім хворим, якщо достовірно не встановлено злоякісну природу ураження до операції.
5. При встановленні діагнозу адренкортикального раку мінімальний об'єм оперативного лікування повинен забезпечувати адреналектомію з пухлиною єдиним блоком і проведення в обов'язковому порядку систематичної дисекції лімфовузлів паранефрального, парааортального (зліва) і паракавального (справа) колекторів.
6. Терапія Хлодитаном – найбільш придатний метод медикаментозного впливу на адренкортикальний рак, який повинен комбінуватися з хірургічним для досягнення радикальності лікування. Хлодитан при адренкортикальному раку призначається в максимальнотолерантних дозах для постійного прийому (упродовж якомога тривалого часу). Хіміотерапевтичні препарати загальної дії можливо використовувати при розповсюдженному процесі в комбінації з Хлодитаном при гормонально-неактивному адренкортикальному раку або при резистентності до Хлодитану.
7. Променева терапія має обмежене терапевтичне значення і може бути використана як симптоматичний засіб впливу на болісні кісткові метастази. В іноперабельних випадках допускається використання променевої терапії в комбінації з іншими методами лікування для подовження життя і полегшення страждань хворого.

Література

1. Молашенко Н.В., Юкіна М.Ю., Солдатова Т.В., Рогаль Е.А. Объемные образования надпочечников (диагностика и дифференциальная диагностика // Пробл. эндокринологии. 2010, №1, 48-56.
2. Бельцевич Д.Г., Кузнецов Н.С., Солдатова Т.В., Ванушко В.Э. Инсиденталомы надпочечников // Эндокринная хирургия. 2009, №1 (4), 19-23.
3. Кваченюк А.М., Комісаренко І.В., Рибаків С.Й., Коваленко А.Є. Злоякісні інсиденталомы надниркових залоз: проблеми діагностики (огляд літератури та власні дані) // Ендокринологія. 2003, 8, №2, 266-271.
4. Калашникова М.Ф., Устюгова А.В. Обследование пациентов с инсиденталомой надпочечника // Клинист. 2008, №4, 35-40.
5. Белошицький М.Є., Онопрієнко Г.А., Абрамова І.Ю. Труднощі та помилки у діагностиці інсиденталом надниркових залоз // Клін. ендокринологія та ендокр. хірургія. 2007, №1 (18), 30-31.
6. Кваченюк А.Н. Опыт лечения пациентов со злокачественными опухолями надпочечных желез // Укр. мед. часопис. 2004, №4 (42), 131-134.
7. Anagnostis P., Karagiannis A., Tziomalos K. et al. Adrenal incidentaloma: a diagnostic challenge // Hormones. 2009, N 8 (3), 163-184.
8. Barzon L., Sonito N. Prevalence and natural history of adrenal incidentalomas // Eur. J. Endocrinol. 2003, 149, 273-85.
9. Glazer H.S., Weyman P.J., Sagel S.S. et al. Non-functioning adrenal masses: incidental discovery on computed

- tomography // Am. J. Roentgenol. 1982, 139, 1-5.
10. 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.
 11. Комиссаренко И.В., Кваченюк А.Н., Мельник Н.Д. и др. Тактика ведения больных с опухолями надпочечников // Тез. докл. XIX Рос. симпозиума с междунар. участием «Современные аспекты хирургической эндокринологии», Челябинск, 2010, 210-211.
 12. Кваченюк А.М., Комиссаренко И.В., Рыбаков С.Й. та ін. Тактика ведення хворих з пухлинами надниркових залоз // Ендокринологія. 2007, 12, Додаток, 102.
 13. Комиссаренко И.В., Рыбаков С.И., Кваченюк А.Н. и др. Роль компьютерной томографии в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных опухолей коркового вещества надпочечников // Клін. хірургія. 2005, №7, 42-45.
 14. Платонов А.П., Терновой С.К., Ипполитов Л.И. Тактика комплексного лучевого исследования при опухолевых заболеваниях надпочечников // Матер. 2-го Всероссийского нац. конгресса по лучевой диагностике и терапии, Москва, 2008, 218-219.
 15. Zeiger M. A., Thompson G.B., Duh Q.-Y. et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Association of Endocrine Surgeons Medical Guidelines for the Management of Adrenal Incidentaloma // Endocr. practice. 2009, 15 (Suppl. 1) - July/August .
 16. Gross M.D., Shapiro B. Clinically silent adrenal masses // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1993, 77, 885-893.
 17. Lee M.J., Hahn P.F., Papanicolaou N. et al. Benign and malignant adrenal masses: CT distinction with attenuation coefficients, size and observer analysis // Radiology. 1991, 179, 415-422.
 18. Воронцова С.В., Денисова Л.Б., Платонова А.Г. Возможности современных томографических технологий в диагностике образований надпочечников // Матер. Всероссийского научного форума «Радиология 2005», Москва, 2005, 79-81.
 19. Kloos R.T., Gross M.D., Francis I.R. et al. Incidentally discovered adrenal masses // Endocr. Rev. 1996, 16, 460-471.
 20. Ross N.S., Aron D.C. Hormonal evaluation of the patient with an incidentally discovered adrenal mass // N. Engl. J. Med. 1990, 323, 1401-1414.
 21. Mansmann G., Lau J., Balk E. et al. The clinically inapparent adrenal mass: update in diagnosis and management // Endocr. Rev. 2004, 25, N 2, 309-340.
 22. Favia G., Lumachi F., Basso S., D'Amico. Management of incidentally discovered adrenal masses and risk of malignancy // Surgery. 2000, 128, 918-924.
 23. Terzolo M., Reimondo G., Angeli A. Definition of an optimal strategy to evaluate and follow-up adrenal incidentalomas: time for further research // Eur. J. Endocrinol. 2009, 161, 529-532.

Ведение больных адренокортикальным раком

А.Н. Кваченюк, Л.А. Луценко, О.И. Галузинская, И.С. Супрун, Д.А. Кваченюк, К.В. Негренко

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»

Резюме. Изучены клинично-лабораторные особенности течения разных видов злокачественных опухолей надпочечников. Проведен комплексный анализ методов топической диагностики, систематизированы и четко определены критерии злокачественного процесса. Разработаны методики морфологической до- и интраоперационной верификации природы опухолей надпочечниковых желез. Доказано, что наиболее оптимальным вмешательством при злокачественных опухолях надпочечников является адреналэктомия с опухолью en bloc и систематическая диссекция лимфоузлов паранефрального, парааортального (слева) и паракавального (справа) коллекторов. Изучены разные схемы терапии препаратами о,п'-дихлордифенилдихлорэтана (о,п'-ДДД) и установлено, что только применение препаратов о,п'-ДДД в максимально толерантных дозах на протяжении как можно более длительного времени после оперативного вмешательства позволяет получить наиболее эффективные результаты при радикальном лечении адренокортикального рака. При этом доказана неэффективность других схем терапии о,п'-ДДД.

Ключевые слова: надпочечники, опухоли надпочечников, адренокортикальный рак, пункционная биопсия, адреналэктомия, лимфодиссекция.

The management of patients with adrenocortical cancer

A.N. Kvachenyuk, L.A. Lutzenko, O.I. Galuzinskaya, I.S. Suprun, D.A. Kvachenyuk, K.V. Negrienko

State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, Natl Acad. Med. Sci. of Ukraine"

Summary. The investigation is devoted to the questions of diagnostic and treatment of adrenal malignant tumors. Clinical and laboratory particularities of trend of different types of adrenal malignant tumors are analyzed. The complex analysis for methods of topical diagnostics has been done, systematized and criterias of malignancy have been clearly stated. Methods of pre- and intraoperative morphological verification of adrenal tumor nature have been created. It has been proven that the most effective surgery for adrenal malignant tumors is adrenalectomy with tumor en bloc with systematic lymph node dissection of paranephral, paraaortal (left) and paracaval (right) lymphatic collectors. Different schemes of treatment with o,p'-dichlor-diphenyl-dichlorethane (o,p'-DDD) preparations have been investigated, and it has been shown that only use of o,p'-DDD in maximal tolerant doses as long as possible after mentioned surgical intervention allows obtaining the most effective results for radical treatment of adrenocortical cancer. Besides that, the ineffectiveness of other schemes of o,p'-DDD therapy has been proven.

Keywords: adrenal glands, adrenal tumors, adrenocortical cancer, fine needle aspiration, adrenalectomy, lymph node dissection.