



**ОБЩЕРОССИЙСКИЙ СОЮЗ ОБЩЕСТВЕННЫХ ОБЪЕДИНЕНИЙ
АССОЦИАЦИЯ ОНКОЛОГОВ РОССИИ**

**Клинические рекомендации по лечению
рака коры надпочечников
(АДРЕНОКОРТИКАЛЬНОГО РАКА)**

**Утверждено
на Заседании правления Ассоциации онкологов России**

Москва 2014

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.

СОКРАЩЕНИЯ (в алфавитном порядке):

АКР - адренокортикальный рак

АКТГ - адренокортикотропный гормон

ДЛТ - дистанционная лучевая терапия

ИГХ - иммуногистохимия

КТ - компьютерная томография

МРТ - магнитно-резонансная томография

МЭН - синдром множественных эндокринных неоплазий

ПЭТ-¹⁸FDG - позитронно-эмиссионная томография с ¹⁸-фтордезоксиглюкозой

ТТГ - тиреотропный гормон

SUV (standartised uptake value) - накопительный критерий при ПЭТ-¹⁸ 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)

<i>Уровень и тип доказательности</i>	
I	Доказательства полученные в результате мета-анализа большого числа хорошо сбалансированных рандомизированных исследований. Рандомизированные исследования с низким уровнем ложноположительных и ложноотрицательных ошибок
II	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
<i>Градации рекомендаций</i>	
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 согласительными 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 гиперпродукции определенного гормона при не многостороннем анализе ситуации может привести к ошибкам диагностики. Например, феохромоцитомы, проявляющиеся не только гиперкатехо-

ламинемией, 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. (B).

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 ПЭТ¹⁸ФДГ. Высокая метаболическая активность опухоли (SUV более 3) является критерием, характеризующим злокачественный потенциал опухоли. (B).

ПЭТ/КТ с ¹⁸ФДГ обладает высокой чувствительностью и специфичностью при АКР. Комбинированный ПЭТ/КТ с применением ¹⁸FDG позволяет определить не только топику, 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. Кроме того, биопсия, в том числе тонкоигольная, имеет относительно высокую частоту осложнений. (C).

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 ₁ N ₀ M ₀
II	T ₂ N ₀ M ₀
III	T ₁₋₂ N ₁ M ₀ T ₃ N ₀ M ₀

IV	T ₁₋₄ N ₀₋₁ M ₁ T ₃ N ₁ M ₀ T ₄ N ₀₋₁ M ₀
----	--

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 ₁ N ₀ M ₀	Размер <5 см
II	T ₂ N ₀ M ₀	Размер >5 см
III	T ₁₋₂ N ₁ M ₀ T ₃₋₄ N ₀₋₁ M ₀	Метастазы в лимфоузлах, опухолевая инфильтрация в соседние органы и почку и/или тромбоз нижней полой вены
IV	T ₁₋₄ N ₁₋₂ M ₁	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 послеоперационного 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 α , мелана А, стероидного рецептора коактиватор-1 (SRC-1), протеина S-100, Рах8, хромогранина А, нейроспецифической энолазы, синаптофизина.

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

Адьювантное лечение АКР.

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

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/м², 1 день
- этопозид 100 мг/м², 2-4 дни
- цисплатин 40 мг/м², 3 и 4 дни

или

- 1 и 8 день - доксорубицин 20 мг/м²,
- 1 и 9 день - цисплатин 40 мг/м²,
- 5-7 день - этопозид 100 мг/м²,

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.

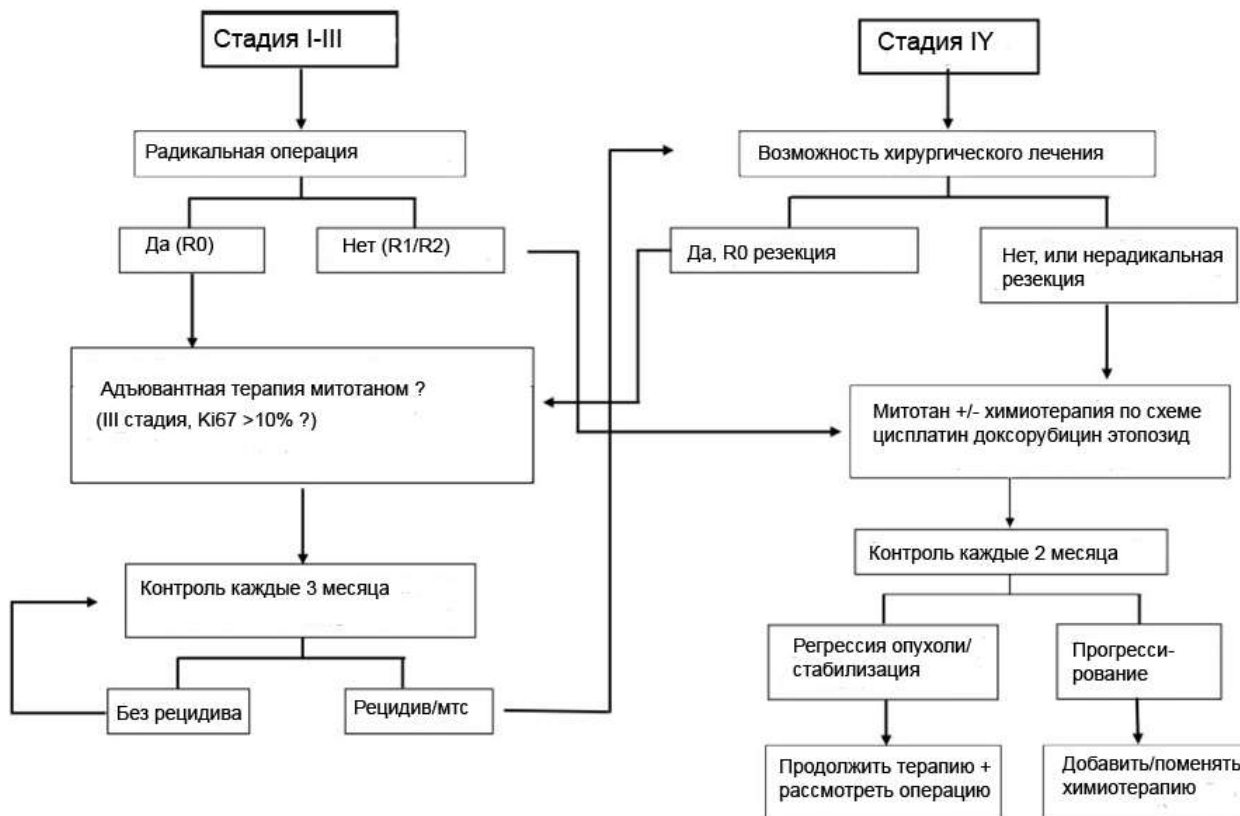
Дистанционная лучевая терапия.

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.