



onco-life.ru

Официальный портал
Минздрава России
об онкологических
заболеваниях

АДРЕНОКОРТИКАЛЬНЫЙ РАК

ПАМЯТКА ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ
И ИХ РОДСТВЕННИКОВ

АДРЕНОКОРТИКАЛЬНЫЙ РАК

ПАМЯТКА ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ
И ИХ РОДСТВЕННИКОВ

2022 год

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ЧТО ТАКОЕ РАК?	7
ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ ОБ АДРЕНОКОРТИКАЛЬНОМ РАКЕ.....	10
СТАДИРОВАНИЕ	20
ЛЕЧЕНИЕ	23
Хирургическое лечение	24
Адъювантная терапия	25
Химиотерапия диссеминированных форм	27
Дистанционная лучевая терапия	27
ЖИЗНЬ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ	28



ВВЕДЕНИЕ

Ежегодно примерно у 600 тысяч человек в России впервые диагностируют злокачественные новообразования. Онкологические заболевания становятся все более распространенными не только у нас в стране, но и в мире. Отчасти это происходит потому, что увеличивается продолжительность жизни — никогда еще за всю историю человечества люди не жили так долго, как сейчас. Важно понимать, что с ростом продолжительности жизни увеличивается и число случаев онкологических заболеваний, а с развитием медицины растет выживаемость при злокачественных новообразованиях. На сегодняшний день в мире живут 43,8 млн человек, находящихся в стойкой ремиссии после онкологического диагноза.

Отношение к раку как к неизлечимой болезни, неминуемо приводящей к мучительной гибели, формировалось не одно десятилетие, в основном в тот период, когда эффективных лекарств и методов лечения не было. Действительно, еще не так давно в современной истории диагноз онколога воспринимался как однозначный смертный приговор, а каждый случай выздоровления расценивался как чудо.

Сейчас ситуация изменилась кардинально: появились новые методы исследований, персонализированные методы лечения с учетом особенностей организма каждого конкретного человека. Уже сейчас более 90% всех случаев заболеваний можно вылечить, если выявить их на ранних стадиях. Медицина не стоит на месте, все время появляются новые методы и протоколы лечения, а препараты становятся менее токсичными.

Данная памятка содержит краткий обзор самой важной информации об аденокортикальном раке: здесь собраны основные сведения о заболевании, методах диагностики и лечения.

Эта памятка призвана сориентировать вас в огромном потоке далеко не всегда достоверной информации, помочь вам справиться с болезнью, провести рука об руку через все этапы лечения. Мы очень хотим, чтобы вы были вооружены всеми необходимыми сведениями, точно знали, как нужно действовать в случае, когда поставлен онкологический диагноз, и понимали: рак — это не приговор, а болезнь, которая лечится.



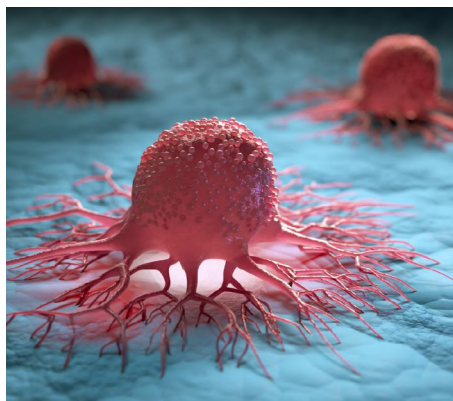
ЧТО ТАКОЕ РАК?



Наш организм состоит более чем из 30 триллионов клеток. Каждая клетка живет и функционирует по заложенным в нее закодированным инструкциям — генам. Гены — это небольшие участки ДНК (дезоксирибонуклеиновой кислоты), образующие сложные структуры, называемые хромосомами.

Во всех клетках есть определенная логика биохимических превращений. Нормальные клетки организма работают строго по своим внутренним часам с исправным механизмом. Эти внутренние часы регулируют клеточный цикл: например, в какой момент клетка делится, растет и созревает, а когда стареет и умирает. Но бывают ситуации, когда жизнедеятельность клеток, в силу тех или иных причин, нарушается. В нормальных клетках могут происходить нежелательные структурные изменения генов (мутации), которые приводят к трансформации нормальной клетки в опухолевую.

Ежедневно в организме каждого человека образуется несколько миллионов раковых клеток. Это непрерывный процесс. Но ведь не все заболевают раком! Дело в том, что существуют механизмы биохимического контроля, и в большинстве случаев сама клетка «понимает», что происходит что-то не то и погибает.



К сожалению, эти механизмы могут ломаться. Тогда подключается иммунная система, которая ежедневно уничтожает десятки миллионов раковых клеток. Если же и иммунитет не справляется — возникает заболевание.

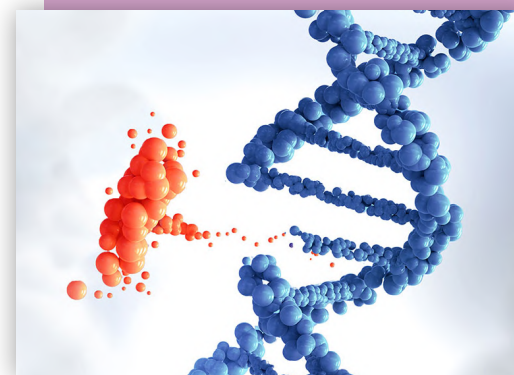
Существуют три основных признака, которые отличают опухолевые клетки от нормальных: неконтролируемая пролиферация (разрастание путем деления), инвазия (врастание) соседних тканей и распространение в другие органы (метастазирование).

Причины, приводящие к мутациям в генах, до сих пор являются предметом многочисленных исследований, но существуют доказанные факторы риска развития онкологических заболеваний: вредные привычки (употребление никотинсодержащей и алкогольной продукции, неправильное питание и лишний вес, малоподвижный образ жизни), работа на вредных производствах, генетическая предрасположенность.



Мутация клетки

Рак — это болезнь, которая начинается с мутации, когда клетка организма (соматическая клетка, т. е. не половая) начинает бесконтрольно делиться/расти.

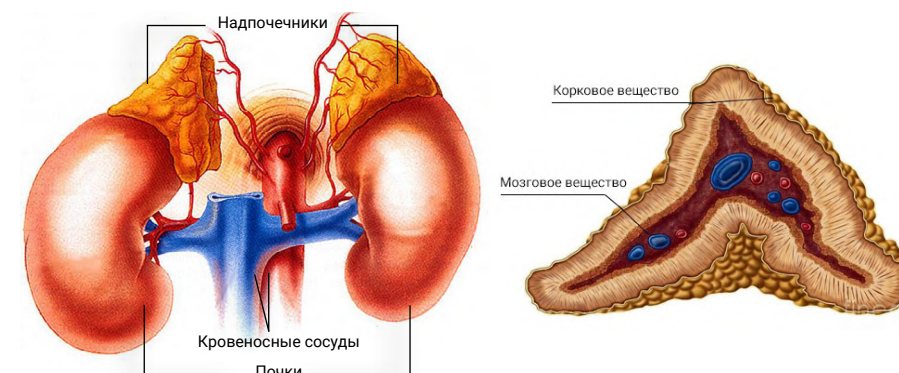




ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ ОБ АДРЕНОКОРТИКАЛЬНОМ РАКЕ

Надпочечники (*glandula suprarenalis* s. *Adrenalis*) — парный орган, который лежит в забрюшинной клетчатке над верхним концом соответствующей почки. Масса надпочечника около 4 г; с возрастом значительного увеличения надпочечника не наблюдается. Размеры: вертикальный — 30–60 мм, поперечный — около 30 мм, переднезадний — 4–6 мм. Наружная окраска желтоватая или коричневатая.

СТРОЕНИЕ



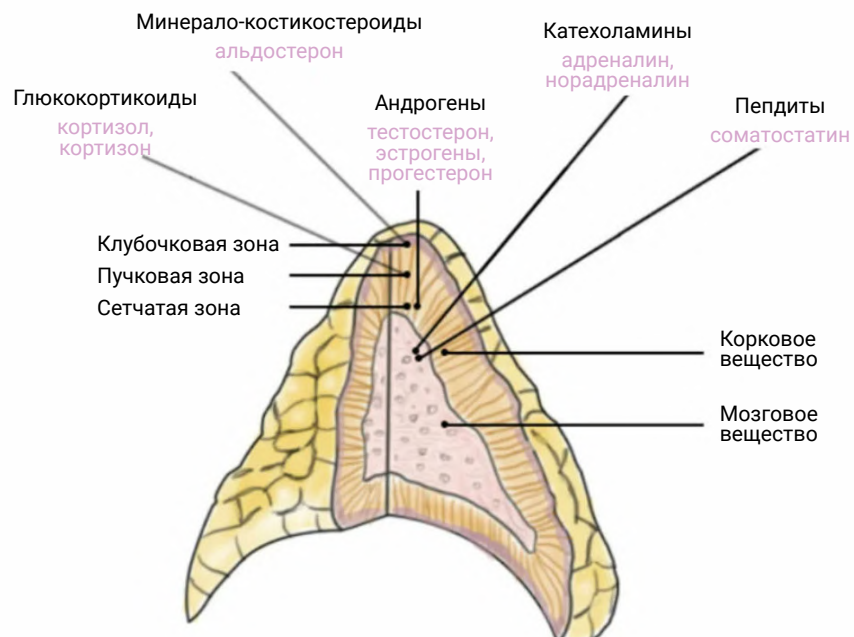
Надпочечник покрыт фиброзной капсулой, посылающей в глубь органа отдельные трабекулы. Надпочечник состоит из двух слоев: коркового (желтоватого цвета) и мозгового (более мягкого и более темной буровой окраски). По своему развитию, структуре и функции эти два слоя резко отличаются друг от друга.

Корковое вещество состоит из трех зон, которые вырабатывают следующие гормоны:

- пучковая зона выделяет глюкокортикоиды (гидрокортизон, кортизон и кортикостерон) — стероиды с разнообразным влиянием на метаболизм углеводов и белков;
- клубочковая — минералокортикоиды (альдостерон, дезоксикортикостерон), необходимые для поддержания баланса натрия и объема внеклеточной жидкости;

- сетчатая — половые гормоны (андрогены, эстрогены, прогестерон) и, частично, глюкокортикоиды.

Мозговое вещество состоит из клеток, вырабатывающих адреналин и норадреналин.

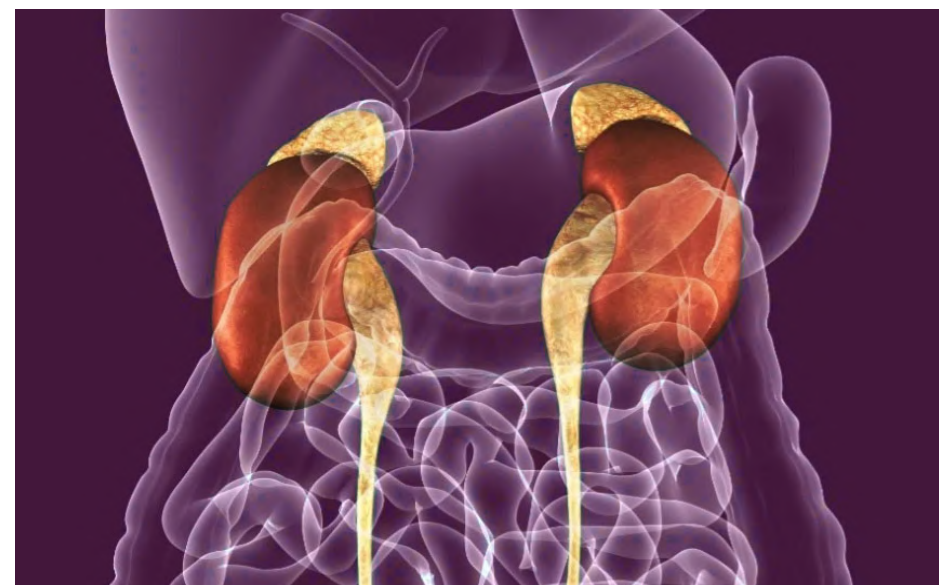


ФУНКЦИЯ

Соответственно строению из двух разнородных веществ — коркового и мозгового — надпочечник как бы сочетает в себе функции двух желез.

Мозговое вещество выделяет в кровь норадреналин и адреналин (получен в настоящее время и синтетическим путем), поддерживающий тонус симпатической системы и обладающий сосудосуживающими свойствами.

Корковое вещество является главным местом производства липидов (особенно лецитина и холестерина) и, по-видимому, участвует в нейтрализации токсинов, получающихся в результате мышечной работы и усталости. Имеются указания также, что корковое вещество надпочечников выделяет гормоны (стероиды), влияющие на водно-солевой, белковый и углеводный обмен, и особые гормоны, близкие мужским (андрогены) и женским (эстрогены) половым гормонам.



Адренокортикальный рак (АКР) — редкая злокачественная опухоль, исходящая из коркового слоя надпочечника. Заболевание характеризуется поздним сроком выявления, агрессивностью клинического течения и, до настоящего момента, неблагоприятным лечебным прогнозом. АКР может быть гормонально-активным, являясь причиной субклинического или манифестного синдрома Иценко–Кушинга (СИК) и/или вирильного синдрома, или может быть случайно выявленной гормонально-неактивной опухолью надпочечника.

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ



Адренокортикальный рак — малоизученное и сложное онкологическое заболевание, составляющее в структуре злокачественных новообразований 0,02–0,06%, характеризующееся различными клиническими проявлениями и, в большей части, плохим прогнозом, для которого до сих пор не определены однозначные критерии диагностики и лечения.

Заболеваемость адренокортикальным раком от 0,5 до 2 на миллион населения в год.

- В России — около 200 новых случаев в год.
- Южная Бразилия — выявляемость в 10 раз выше.
- Удельный вес в структуре онкологической смертности — 0,04–0,2%.
- Наследственные формы — 2–6%.

ЭТИОЛОГИЯ

Этиология и патогенез АКР неясны. В большинстве случаев опухоль развивается спорадически, редко АКР ассоциируется с синдромами Беквита–Вайдемана, Ли–Фраумени, Гарднера, множественной эндокринной неоплазией I типа. К факторам, повышающим риск АКР, относятся:

- высокожировая диета;
- малоподвижный образ жизни;
- воздействие канцерогенов окружающей среды;
- радиация, облучение;
- промышленные канцерогены;
- у женщин — прием оральных контрацептивов.

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ У ВЗРОСЛЫХ:



- гормонально активны 60% опухолей (наиболее часто встречается субклинический гиперкортицизм);
- 40% гормонально-неактивных опухолей диагностируются случайно (при диагностике экстраадреналовых поражений).

Структура гормонально-активных опухолей:

- смешанная гормональная продукция (гиперкортицизм и вирилизация) — 30–40%;
- изолированный гиперкортицизм — 25–35%;
- изолированная гиперпродукция андрогенов — 20%;
- изолированные эстроген- и альдостерон-продуцирующие опухоли — менее 2%.



КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ У ДЕТЕЙ:

- Гормонально активны 87-95% опухолей.

Структура гормонально-активных опухолей:

- изолированная гиперпродукция андрогенов — 55%;
- смешанная гормональная продукция (гиперкортицизм и вирилизация) — 30%;
- изолированный гиперкортицизм — менее 5%.
- изолированные эстроген- и альдостерон-продуцирующие опухоли — казуистика.

ДИАГНОСТИКА

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

Отсутствие любых клинических проявлений и манифестных признаков гормональной активности не говорит о наличии гормонально неактивной опухоли — частота субклинической активности достигает 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 гиперкатехоламинемией, но и эктопированной продукцией кортикотропина, проявляющегося типичными признаками гиперкортицизма.



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.

ТОПИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА

Оценка злокачественного потенциала опухоли надпочечника осуществляется с помощью КТ с изучением количественных денситометрических показателей при трехфазном исследовании:

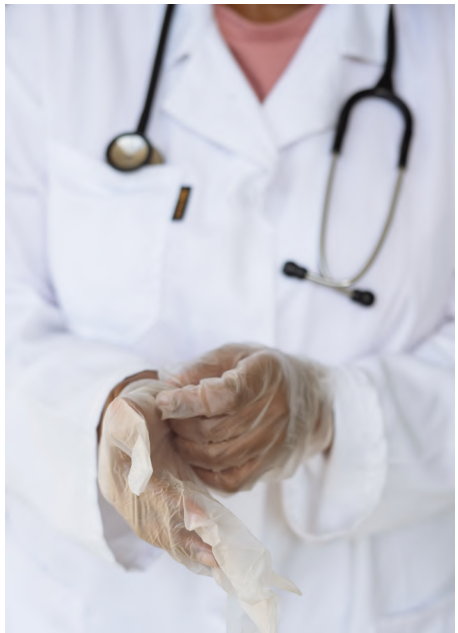
- плотность тканевого компонента до контрастирования;
- плотность в тканевую фазу контрастирования;
- плотность в отсроченную (через 10 мин. после введения контраста) фазу контрастирования. При получении высокоплотных КТ-значений в нативную фазу, задержки контраста в фазе wash-out — злокачественный потенциал опухоли должен оцениваться как высокий.

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.

ПЭТ/КТ с 18ФДГ обладает высокой чувствительностью и специфичностью при АКР. Комбинированный ПЭТ/КТ с применением 18ФДГ 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.





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 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 регионарные лимфоузлы.

M — регионарные метастазы:

M0 — отдаленных метастазов нет.

M1 — есть отдаленные метастазы.

Стадии и прогностические группы согласно AJCC:

Стадия	TNM
I	T1N0M0
II	T2N0M0
III	T1N1M0 T2N1M0 T3N0M0
IV	T3N1M0; T4N0M0; T4N1M0; любая стадия T любая N при M1

В некоторых учреждениях также используют классификацию (группировка по стадиям) по ENSAT (European Network for the Study of Adrenal Tumors) — европейской сети по изучению опухолей надпочечников (В).

Стадирование по ENSAT:

- I — T1N0M0 — размер < 5 см.
- II — T2N0M0 — размер > 5 см.
- III — T(1,2)N(1)M(0) T(3,4)N(0,1)M0 — метастазы в лимфоузлах, опухолевая инфильтрация в соседние органы и почку и/или тромбоз нижней полой вены.
- IV — T(1–4)N(1–2)M1 — 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

Хирургическое лечение остается основным и единственным методом, позволяющим излечить больного с АКР.

- При I–III стадиях АКР (ENSAT) радикальная (R0) резекция в специализированном центре является методом выбора.
- 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.

При выявлении увеличенных регионарных лимфоузлов выполняют лимфодиссекцию для достижения радикальности операции.



Превентивная лимфодиссекция в воротах почки, парааортальной, чревной и аortoкавальной зоне может уменьшить риск локорегионарного рецидива.

Эндоскопическая адреналэктомия может быть выполнена только в специализированных центрах при АКР размерами не более 5 см, 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 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.

АДЬЮВАНТНОЕ ЛЕЧЕНИЕ АКР

После выполнения R0-резекции по поводу АКР при Ki-67 более 10% может быть проведена адьювантная терапия препаратом орто-пара-DDD.

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 — 14–20 мг/л.

- Вероятность токсических эффектов резко возрастает при превышении концентрации митотана крови 20 мг/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 проанализированы 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.

ХИМИОТЕРАПИЯ ДИССЕМИНИРОВАННЫХ ФОРМ

Пациенты с неоперабельным АКР, наличием распространенного метастатического процесса после резекции первичной опухоли, быстрым прогрессированием заболевания должны получать цитотоксическую терапию по схеме этопозид, доксорубин, цисплатин, митотан (схема EPD-M).



Пациенты с медленной прогрессией в качестве первичного лечения могут получать монотерапию митотаном, возможно в комбинации с циторедуктивными операциями. Наиболее эффективной схемой химиотерапии при АКР является

комбинация этопозид, доксорубин и цисплатин, на фоне постоянного приема митотана (схема EPD-M) согласно завершеному 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).

ДИСТАНЦИОННАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

Дистанционная лучевая терапия 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 3D планировкой как при нерезектабельных формах заболевания, так и в качестве дополнительного метода местного воздействия после нерадикального хирургического лечения.



ЖИЗНЬ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ



После лечения необходимо регулярно проходить профилактические осмотры и обследования, назначенные онкологом.

Онкобольным важно вести здоровый образ жизни: курение и алкоголь противопоказаны, да и все прочие вредные привычки лучше забыть — это доказанные факторы риска развития онкозаболеваний. Не рекомендуется воздействие прямых солнечных лучей.

Пациентам, победившим рак, врачи советуют придерживаться принципов правильного питания: питаться сбалансированно, сократить потребление высококалорийной, жирной, копченой, жареной пищи. Меньше животных жиров, мясной кулинарии, выпечки, соли. Следует сделать упор на овощи, фрукты и продукты, содержащие клетчатку. Это поможет решать и еще одну задачу — поддерживать нормальный вес, избегать полноты. Даже самому ослабленному пациенту врачи рекомендуют умеренные физические нагрузки — минимум полчаса в день пять раз в неделю.

Регулярное посещение онколога для контроля и соблюдение его рекомендации — главный принцип контроля рецидивов. Все это не может полностью исключить возврат болезни, но поможет снизить риск и повысить вероятность благоприятного исхода.

ЗАМЕТКИ

ONCO-LIFE.RU