

АДРЕНОКОРТИКАЛЬНЫЙ РАК.

Бельцевич Д.Г., Кузнецов Н.С., Ванушко В.Э.

Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий.

Адренокортикальный рак (АКР) – редкое заболевание, до настоящего момента характеризующееся поздним сроком выявления и неблагоприятным лечебным прогнозом.

Эпидемиология

Ежегодное выявление АКР составляет 0.5-2 случаев на миллион населения, что составляет 0.04-0.2% в структуре онкологической смертности (Crucitti F. и соавт.1996). Эпидемиологическим исключением является Южная Бразилия, где выявляемость приблизительно в 10 раз выше, чем в любом другом месте мира.

Выявление АКР имеет 2 статистических возрастных пика: на пятой декаде жизни и у детей от 5 до 10 лет.

Этиология

Описаны два синдрома, известным компонентом которых является АКР. В рамках обоих синдромов отмечается низкая фенотипическая пенетрантность, в связи с чем проследить наследственный характер анамнестически достаточно сложно. Синдром Ли-Фраумени (Li-Fraumeni) связан с неактивной мутацией в TP53-гене-супрессоре опухолевого роста, характеризуется саркомой мягких тканей, раком молочной железы, новообразованиями мозга и АКР. Интересно, что мутации в TP53 являются причиной высокой выявляемости АКР в Южной Бразилии, потому что у не имеющих родственной связи пациентов этого региона определяется R337H мутация в TP53. АКР - также компонент синдрома Беквита-Вайдемана (Beckwith-Wiedemann), который проявляется макроглоссией, дефектами брюшной стенки (эмбриональная пупочная грыжа), гемигипертрофией, нефро-, гепатобластомой и АКР. На генетическом уровне этот синдром вызван изменениями в 11p15, генетическое местоположение включает IGF-2, H19, и CDKN1C (p57Kip2) гены.

Возможна связь АКР с синдромом Гарднера (аденоматозный полипоз кишки), который вызван мутацией APC-гена-супрессора опухолевого роста (APC – от adenomatosis polyposis coli). При генетическом исследовании опухолей надпочечников у больных с синдромом Гарднера выявляется делеция нормальной APC-аллели в опухолевых хромосомах. Синдром МЭН 1 типа ранее связывали с доброкачественными, гормонально-неактивными опухолями надпочечников, которые отмечались в 20-40 % наблюдений МЭН1. Недавние исследования показали, что при синдроме МЭН 1 типа гормонально-активный АКР не является редкостью (Langer P, 2002). У больных с комплексом Карни (Carney) или синдромом МакКьюн-Албрайт (McCune-Albright) могут быть выявлены опухоли надпочечника с отсутствием или наличием гормональной активности.

Однако о злокачественном характере этих образований не сообщалось. Генетические дефекты для этих двух болезней обусловлены активацией ц-АМФ-зависимой протеинкиназы.

В ряде исследований (Gicquel C. и др. 1994, 1997, 2001) проанализированы ДНК надпочечниковых опухолей при спорадическом АКР в участках 17p (содержащем TP53-ген) и в 11p15 (содержащим IGF-2/CDKN1C). Полученные результаты сравнили с морфологическим типом опухолей. Выявлено, что делеция в 17p и структурная перестановка 11p15 (и, как результат — повышенная экспрессия IGF-II) была облигатно связана со злокачественной структурой опухоли. Авторы предлагают использовать этот тест при дифференцировании доброкачественных и злокачественных опухолей надпочечника (36).

Клинические проявления

Клинические проявления в разных возрастных группах несколько отличаются. 40% взрослых с АКР имеют гормонально-неактивную опухоль, обнаруженную случайно или в результате диагностики экстра-адреналовых заболеваний.

60 % взрослых имеют гормонально-активную опухоль. Из них, синдром смешанной гормональной продукции (гиперкортицизм и вирилизация) отмечается у 30-40 %, изолированный синдром Кушинга у 25-35%, и изолированная гиперпродукция андрогенов отмечается у 20 % больных. Изолированные эстроген — и альдостеронпродуцирующие опухоли являются раритетом, составляют менее 2%. Повышенная продукция альдостерона отмечается несколько чаще в рамках смешанной гормональной продукции.

У детей гормональная активность АКР выявляется чаще, чем у взрослых и составляет 87-95%. Преобладающее большинство опухолей изолированно секретирует андрогены (55 %), или андрогены в комбинации с кортизолом (30%). Изолированный гиперкортицизм встречается реже — менее 5 % наблюдений. Другие варианты гормональной активности в детском возрасте можно считать казуистическими.

На момент выявления средний размер опухоли у взрослых приблизительно 10 см, при этом у 30-40 % пациентов имеются определяемые метастазы (Dackiw A.P. и др., 2001, Libertino J.M. и др. 2003). Опухоль легко выявляется при КТ и МРТ и онкологическая настороженность в отношении АКР является серьезным показанием для удаления инциденталомы надпочечников. При опухолях значительного размера при отсутствии гормональной активности необходимо выполнение УЗИ для исключения миелолипомы и кисты надпочечника. В настоящее время при применении топических методов выделяют характеристики, при которых высока вероятность доброкачественных изменений в над-

почечниках. Низкая неувеличивающаяся плотность сигнала при КТ или быстрое снижение интенсивности сигнала после внутривенного контрастирования (Al-Hawary M.M. и соавт., 2005, Hamrahian A.H. и соавт., 2005, Korobkin M. И др. 1996) характерна для корковых аденомы или гиперплазии. Однородная гиперэхогенная структура опухоли при УЗИ характерна для миелолипомы. В настоящий момент рекомендовано хирургическое лечение при опухолях более 5 см (исключая кисты), несмотря на то, что в этих случаях 75 % опухолей являются доброкачественными.

Хирургическое лечение АКР

Основным лечением АКР в настоящее время является полное хирургическое удаление опухоли сразу после ее обнаружения. Акцент на срочности оперативного вмешательства связан с быстрым прогрессированием размеров опухоли и высокой вероятностью метастазирования. Если на момент обнаружения опухоли метастазы не выявляются, то выгода операции очевидна, т.к. нацелена на полное излечение.

Среди наиболее частых проблем, возникающих при проведении оперативного лечения по поводу АКР:

— компрессия нижней полой вены, инфильтрация стенки нижней полой вены опухолью. Клинически выраженного синдрома нижней полой вены, как правило, не отмечается в связи с постепенной адаптацией к венозной гипертензии системы кавапортакавальных анастомозов. Дополнительными диагностическими методами являются восходящая каваграфия, доплерографическое исследование кровотока в крупных венозных сосудах. Исходом операции может стать перевязка нижней полой вены или ее протезирование;

— инвазивный опухолевый рост в нижнюю поверхность печени, печеночно-12-типерстную связку, поджелудочную железу, почку. Проблема сопряжена с возможным расширением объема операции до резекции печени, необходимостью наружного или внутреннего желчеотведения, резекции поджелудочной железы, спленэктомии, нефрэктомии или резекции верхнего полюса почки;

— высокая вероятность эмболических осложнений. Является основной причиной интраоперационной и ранней послеоперационной смертности у больных АКР. Эмболия может быть обусловлена несколькими факторами или их сочетанием:

а) наличием гиперкортицизма/гиперандрогении, способствующих исходной гиперкоагуляции;

б) массивной интра-операционной кровопотерей с одномоментным переливанием больших объемов компонентов крови;

в) наличием опухолевых тромбов;

г) отсутствием предоперационных профилактических мероприятий, снижающих риск эмболии.

Среди профилактических мероприятий должны рассматриваться гепарино-профилактика, установка венозных тромбозулавливающих зондов. Последнее может быть затруднено из-за опухолевой компрессии нижней полой вены.

Химиотерапия АКР

В течение длительного времени считалось, что АКР является стойким к стандартной цитостатической химиотерапии. На молекулярном уровне при АКР выявляется высокий уровень Р-гликопротеина (в некоторых источниках - MDR1), с которым связывают резистентность опухоли к химиотерапевтическому воздействию. Этот белок функционирует как АТФ-зависимая лекарственная помпа, транспортирующая из клетки гидрофобные цитостатические препараты. Нормальная ткань коры надпочечника производит большое количество Р-гликопротеина (55,56), и эта секреция сохраняется в большинстве АКР (Cordon-Cardo и соавт. 1990, Flynn и соавт. 1992, Goldstein и соавт. 1989). Хотя наличие Р-гликопротеина является вероятной и существенной причиной мультилекарственной резистентности в АКР, также есть Р-гликопротеин-независимые механизмы мультилекарственной резистентности, которые могут объяснять неэффективность не только гидрофобных, но и гидрофильных лекарственных средств типа цисплатины (Fridborg и соавт. 1994, Naak и соавт., 1993).

С целью увеличения эффективности химиотерапии, для снижения лекарственной резистентности применяются конкурентоспособные ингибиторы MDR1-зависимой лекарственной помпы: D-верапамил (в отличие от L-верапамила, не является блокатором кальциевых каналов) и митотан. Исследование непосредственного цитостатического воздействия этих препаратов продемонстрировало низкую эффективность, однако увеличивается эффективность применения других цитостатиков на фоне MDR1-ингибиторов. Сходные результаты получены при исследовании аналогичного препарата второго поколения, известного как PSC833 – валсподар (62). Несмотря на отсутствие значительных результатов, поиск более мощных ингибиторов Р-гликопротеина продолжается. Проводится исследование III фазы эффективности химиотерапии тариквидаром (XR9576) — неконкурентного ингибитора Р-гликопротеиновой помпы третьего поколения (E.Fox, S.E Bates. 2007, Walker J и др. 2004).

Результаты проведения химиотерапии зависят от нескольких факторов:

— от объема хирургической аблации. У неоперабельных больных расширенное использование цитостатической химиотерапии, как правило, не приносит удовлетворительного результата (Dackiw A.P. и др. 2001, Wooten M.D., King D.K. 1993);

— от использования в составе химиотерапии митотана (производного инсектицида o',p'-DDD) при условии достижения в крови его эффективной контролируемой концентрации;

— от комбинации ингибиторов Р-гликопротеина (митотан, тариквидар) с другими препаратами цитостатического ряда. Непосредственно ингибиторы Р-гликопротеина не обладают высокой противоопухолевой активностью, однако препараты снижают химио-резистентность опухоли по отношению к другим, более эффективным цитостатикам.

До настоящего времени были отмечены при применении так называемого "итальянского" протокола: в качестве составляющих используются этопозид, доxorубин и цисплатина, с параллельным назначением митотана (схема EDP/M) (Berruti A. и др.1998). У 28 пациентов, получающих этот режим, полноценный ответ отмечен у 53.5%, хотя у значительного большинства (13 из 15) ответ был частичным. В этом исследовании особенный акцент ставился на поддержание концентрации митотана в сыворотке между 14 и 20 мг/дл, которая обуславливала клинический эффект при минимальной токсичности (Terzolo M. и др. 2003). Второй активный режим — комбинация стрептозотоцина и митотана (SO терапия) (Khan T.S. и др. 2000). При исследовании 40 пациентов с АКР, полный или частичный ответ был получен у 36.4% из 22 полноценно обследованных больных. Непосредственное сравнение и определение "оптимальной" терапии в настоящее время выполняется совместной группой международных исследователей по АКР (первое международное рандомизировавшее испытание местнораспространенных и метастатических форм АКР - FIRM-ACT study; www.firm-act.org). Таким образом, при применении современных противоопухолевых химиотерапевтических схем возможно достижение регресса опухолевых проявлений АКР от 35 до 53% наблюдений прооперированных больных.

Химиотерапия «отчаяния» с применением винкристина, цисплатины и циклофосфида проводится больным, у которых была безуспешна SO-терапия (Khan T.S. и др., 2004).

Прогноз

При отсутствии полной хирургической абляции АКР остается болезнью с плохим прогнозом, с небольшими показателями 5-тилетнего выживания. Определенный оптимизм связан с определением "стандарта" химиотерапии, и развитием новых подходов в химиотерапии (воздействие на опухолевый ангиогенез, появление низкомолекулярных ингибиторов ферментов, иммунные и генетические методы влияния на опухолевый рост).

Литература

1. Crucitti F, Bellantone R, Ferrante A, Boscherini M, Crucitti P. — The Italian Registry for Adrenal Cortical Carcinoma: analysis of a multiinstitutional series of 129 patients. The ACC Italian Registry Study Group. - 1996 - Surgery 119:161-170
2. Dackiw AP, Lee JE, Gagel RF, Evans DB - Adrenal cortical carcinoma. - 2001 - World J Surg 25:914-926
3. Ng L, Libertino JM - Adrenocortical carcinoma: diagnosis, evaluation and treatment. - 2003 - J Urol 169:5-11
4. Al-Hawary MM, Francis IR, Korobkin M Non-invasive evaluation of the incidentally detected indeterminate adrenal mass. - 2005 - Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 19:277-292.
5. Hamrahian AH, Ioachimescu AG, Remer EM, Motta-Ramirez G, Bogabathina H, Levin HS, Reddy S, Gill IS, Siperstein A, Bravo EL Clinical utility of noncontrast computed tomography attenuation value (hounsfield units) to differentiate adrenal adenomas/hyperplasias from nonadenomas: Cleveland Clinic experience.] - 2005- Clin Endocrinol Metab 90:871-877
6. Korobkin M, Brodeur FJ, Francis IR, Quint LE, Dunnick NR, Goodsitt M Delayed enhanced CT for differentiation of benign from malignant adrenal masses. - 1996 - Radiology 200:737-742
7. Langer P, Cupisti K, Bartsch DK, Nies C, Goretzki PE, Rothmund M, Roher HD Adrenal involvement in multiple endocrine neoplasia type 1. - 2002 - World J Surg 26:891-896

8. Gicquel C, Bertagna X, Gaston V, Coste J, Louvel A, Baudin E, Bertherat J, Chapuis Y, Duclos JM, Schlumberger M, Plouin PF, Luton JP, Le Bouc Y Molecular markers and long-term recurrences in a large cohort of patients with sporadic adrenocortical tumors. - 2001 - Cancer Res 61:6762-6767
8. Gicquel C, Bertagna X, Schneid H, Francillard-Leblond M, Luton JP, Girard F, Le Bouc Y Rearrangements at the *11p15* locus and overexpression of insulin-like growth factor-II gene in sporadic adrenocortical tumors. - 1994 - J Clin Endocrinol Metab 78:1444-1453
9. Gicquel C, Le Bouc Y Molecular markers for malignancy in adrenocortical tumors. - 1997 - Horm Res 47:269-272
10. Wooten MD, King DK Adrenal cortical carcinoma. Epidemiology and treatment with mitotane and a review of the literature. - 1993 - Cancer 72:3145-3155
11. Berruti A, Terzolo M, Pia A, Angeli A, Dogliotti L Mitotane associated with etoposide, doxorubicin, and cisplatin in the treatment of advanced adrenocortical carcinoma. Italian Group for the Study of Adrenal Cancer. - 1998 - Cancer 83:2194-2200
12. Terzolo M, Daffara F, Rossetto R, Buci L, Tagliabue M, Carbone V, Ciuti R, Ferruzzi P, Berruti A, Arvat E, Angeli A, Mannelli M - Adjuvant mitotane therapy for adrenal cancer. - 2003 - Program of the 85th Annual Meeting of The Endocrine Society, Philadelphia, PA, , p 571
13. Khan TS, Imam H, Juhlin C, Skogseid B, Grondal S, Tibblin S, Wilander E, Oberg K, Eriksson B Streptozocin and o,p'DDD in the treatment of adrenocortical cancer patients: long-term survival in its adjuvant use. - 2000 - Ann Oncol 11:1281-1287
14. Khan TS, Sundin A, Juhlin C, Wilander E, Oberg K, Eriksson B Vincristine, cisplatin, teniposide, and cyclophosphamide combination in the treatment of recurrent or metastatic adrenocortical cancer. - 2004 - Med Oncol 21:167-177
15. Cordon-Cardo C, O'Brien JP, Boccia J, Casals D, Bertino JR, Melamed MR Expression of the multidrug resistance gene product (P-glycoprotein) in human normal and tumor tissues. - 1990 - J Histochem Cytochem 38:1277-1287
16. Flynn SD, Murren JR, Kirby WM, Honig J, Kan L, Kinder BK P-glycoprotein expression and multidrug resistance in adrenocortical carcinoma. - 1992 - Surgery 112:981-986
17. Goldstein LJ, Galski H, Fojo A, Willingham M, Lai SL, Gazdar A, Pirker R, Green A, Crist W, Brodeur GM, Lieber M, Cossman J, Gottesman MM, Pastan I Expression of a multidrug resistance gene in human cancers. - 1989 - J Natl Cancer Inst 81:116-124
18. Fridborg H, Larsson R, Juhlin C, Rastad J, Akerstrom G, Backlin K, Nygren P P-glycoprotein expression and activity of resistance modifying agents in primary cultures of human renal and adrenocortical carcinoma cells. - 1994 - Anticancer Res 14:1009-1016
19. Haak HR, van Seters AP, Moolenaar AJ, Fleuren GJ Expression of P-glycoprotein in relation to clinical manifestation, treatment and prognosis of adrenocortical cancer. - 1993 - Eur J Cancer 29A:1036-1038.
20. E.Fox, S.E Bates. Tariquidar (XR9576): a P-glycoprotein drug efflux pump inhibitor. - Expert Review of Anticancer Therapy, Volume 7, Number 4, April 2007, pp. 447-459(13).
21. Walker J, Martin C, Callaghan R Inhibition of P-glycoprotein function by XR9576 in a solid tumour model can restore anticancer drug efficacy. - 2004 - Eur J Cancer 40:594-605