

**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
дополнительного профессионального образования  
Российская медицинская академия непрерывного  
профессионального образования  
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

*На правах рукописи*

**ТЕМНЫЙ АЛЕКСАНДР СЕРГЕЕВИЧ**

**ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ  
И МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ  
ПРИ АДРЕНОКОРТИКАЛЬНОМ РАКЕ У ДЕТЕЙ**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук

**Казанцев Анатолий Петрович**

Москва — 2023 г

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	3
<b>ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ</b> .....	9
<b>ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ</b> .....	41
2.1 Статистические методы обработки материала .....	41
2.2 Общая характеристика пациентов .....	41
2.3 Методы диагностики и обследования .....	43
2.4 Распределение пациентов в зависимости от распространенности процесса и характеристика групп .....	46
2.4.1 Группа пациентов с локализованным и местно-распространённым АКР ....	46
2.4.2 Группа пациентов с диссеминированным АКР .....	48
2.5 Терапия пациентов с АКР .....	49
<b>Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b> .....	51
3.1 Общая группа пациентов с АКР .....	51
3.2 Влияние клинических и биологических факторов на результаты лечения .....	58
3.3 Группа пациентов с I-III стадиями АКР .....	63
3.4 Группа пациентов с IV стадией АКР .....	68
3.5 Влияние молекулярно-генетических факторов на результаты лечения и прогноз .....	72
<b>ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ</b> .....	85
<b>ВЫВОДЫ</b> .....	95
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ</b> .....	97
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ</b> .....	99
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ</b> .....	100

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы и степень её разработанности

Несмотря на относительно невысокую частоту встречаемости аденокортикального рака у детей (АКР) среди всех злокачественных новообразований детского возраста (заболеваемость АКР составляет 0,2 случая на 1 миллион детей в год, а доля от всех злокачественных новообразований у детей и подростков — около 0,2%), его агрессивное, непредсказуемое течение, отсутствие эффективных терапевтических способов воздействия на резидуальную опухоль и метастатические очаги, большая генетическая гетерогенность, нередко скрытое течение делают эту опухоль одним из грозных. Низкая частота встречаемости АКР у детей не позволяет проводить большие исследования в течение короткого периода времени на репрезентативных группах пациентов. При этом, даже ретроспективные многоцентровые кооперированные исследования ограничиваются как правило несколькими десятками, реже сотнями пациентов с разными стадиями заболевания.

Хирургическое лечение в объеме радикальной резекции является золотым стандартом в лечении локализованного АКР. Однако, даже в случае микроскопически полного удаления, рецидивы встречаются в 10-25% случаев. Большую роль в прогнозе играют биологические факторы, такие как индекс Ki-67, экспрессия гена TP-53, фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и т.п. Однако, на данный момент нет четких клинических рекомендаций, определяющих послеоперационное лечение в случае обнаружения этих неблагоприятных факторов у пациентов. Что касается прогноза течения местнораспространенного и диссеминированного АКР, то он крайне неблагоприятен, несмотря на проведение комбинированного лечения, которое носит скорее паллиативный характер, продлевая жизнь больным. Общая долгосрочная выживаемость в этих группах редко превышает 10-20%. Обнадеживающие результаты показывает терапия митотаном в комбинации с этопозидом, доксорубицином и цисплатином, при условии радикальной резекции первичной опухоли, однако ее длительность, необходимость проведения предоперационной химиотерапии, а также

химиотерапии у больных с локализованными стадиями, но неполной резекцией, до сих пор не определена.

Таким образом, несмотря на то, что АКР является предметом многочисленных исследований последние несколько десятилетий, остается множество нерешенных проблем таких как, стадирование пациентов с учетом не только радиологических, но и биологических критериев, выбор оперативного доступа и объема операции, необходимость расширенной регионарной лимфодиссекции, длительность химиотерапии. Все вышеизложенное свидетельствует о несомненной актуальности избранной темы, необходимости анализа накопленного материала, изучения и выделения клинικο-морфологических, иммуногистохимических и биологических факторов прогноза, определяющих различные лечебные подходы, создания алгоритма обследования детей с подозрением на АКР.

### **Цель исследования**

Улучшить результаты лечения детей больных аденокортикальным раком, учитывая клинические и молекулярно — биологические факторы прогноза.

### **Задачи исследования**

1. Изучить влияние клинических факторов на течение и прогноз аденокортикального рака у детей.
2. Провести сравнительный анализ выживаемости детей после радикальных и нерадикальных операций.
3. Определить роль хирургического метода лечения при диссеминированных формах аденокортикального рака у детей.
4. Изучить влияние экспрессии белка p53, индекса пролиферативной активности Ki67 на прогноз и выбор тактики лечения детей с аденокортикальным раком.
5. Разработать алгоритм обследования детей с аденокортикальным раком.

## **Научная новизна**

В представленном исследовании впервые в России на репрезентативном клиническом материале всесторонне проведено изучение значимости объема хирургической резекции у детей с локализованными, местно-распространённой и диссеминированной стадиями АКР, дана оценка клиническим и биологическим факторам, влияющим на частоту рецидивов и результаты лечения, определен оптимальный алгоритм обследования детей с АКР. Подтверждена важность правильного первичного распределения пациентов по стадиям и значимость ранее представленных в мировой литературе факторов прогноза.

## **Теоретическая и практическая значимость**

Проведенное впервые в России репрезентативное исследование убедительно показало, что радикальная хирургическая резекция (R0) АКР обеспечивает высокую выживаемость детей с локализованными стадиями заболевания и значительно снижает частоту локальных рецидивов диссеминированного АКР, что благоприятно отражается на выживаемости больных. Показано позитивное влияние интенсивной и длительной химиотерапии в комбинации с митотаном в послеоперационном периоде у пациентов с IV стадией заболевания. Определено влияние молекулярно-биологических и генетических факторов прогноза на результаты лечения детей с АКР. Определена тактика ведения пациентов с местнораспространенной опухолью и нерадикальной резекцией (R1/R2). Результаты исследования представлены в рецензируемых журналах и на конференциях, посвященных проблемам детской онкологии в России.

На основании проведенного исследования убедительно показана значимость радикальной хирургической резекции (R0) для улучшения выживаемости пациентов с локализованными стадиями АКР, а также для профилактики локальных рецидивов у пациентов с диссеминированной формой АКР, что благоприятно сказалось на общей выживаемости больных. Показано позитивное влияние проведения интенсивной, длительной химиотерапии в

комбинации с митотаном в послеоперационном периоде у пациентов с IV стадией. Определено влияние биологических факторов на результаты лечения детей с АКР, определена тактика в отношении пациентов с местнораспространенной опухолью и нерадикальной резекцией (R1 и R2). Результаты исследования представлены в рецензированных журналах и на конференциях, посвященных проблемам детской онкологии в России и за рубежом.

### **Методология и методы исследования**

В ходе диссертационной работы проведен ретроспективный анализ результатов обследования и лечения 38 детей с гистологически верифицированными локализованными, местнораспространенными и диссеминированными формами АКР, получивших лечение и/или находившихся под наблюдением в НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (n=28) и ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (n=10) в период с 2003 г. по 2020 г. Проанализированы особенности течения заболевания различных стадий и результаты радикального и нерадикального хирургического лечения. Выявлены клинические, молекулярно-биологические и генетические факторы прогноза продолжительности жизни пациентов и разработан рациональный алгоритм их обследования. Диссертант непосредственно участвовал в обследовании и лечении ряда больных, самостоятельно собрал и проанализировал всю медицинскую документацию и уточнил стадию АКР по результатам лабораторных исследований морфологических препаратов. Самостоятельно обобщил и провел статистическую обработку всех количественных качественных показателей клинических, инструментальных, морфологических, иммуногистохимических и генетических исследований и результатов различных методов лечения 38 детей с АКР.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Основные клинические, молекулярно-биологические и генетические факторы прогноза АКР, достоверно влияющие на выживаемость детей, это стадия

заболевания и связанные с ней объем опухоли, её распространенность за пределы псевдокапсулы в окружающие ткани и органы, уровень экспрессии Ki-67, мутации в гене IGF-2 и радикальность хирургического вмешательства. У больных диссеминированным АКР уровень выживаемости также зависит от проведения двух и более курсов послеоперационной химиотерапии по схеме EDP-M.

2. Микроскопически полная резекция АКР I-III стадий обеспечивает достоверно более высокую выживаемость детей. После R0-резекции опухоли 5-летняя безрецидивная выживаемость пациентов достигает 85,7% против 0% после R1/R2-резекции при риске развития локального рецидива 14,3% и 100%, соответственно. При диссеминированном опухолевом процессе R0-резекция достоверно снижает частоту локальных рецидивов.

3. Индекс Ki-67  $\geq 15$ , наличие мутаций в гене IGF-2 и сочетание мутаций в генах IGF-2 и TP-53 являются негативными факторами прогноза АКР I-III стадий у детей.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Представленные в работе теоретические положения, выводы и методические подходы основаны на глубокой и тщательной проработке значительного материала с применением комплекса современных статистических методов, адекватных поставленным задачам. Представленный объем материала и его качество являются достаточными для решения поставленных задач, обеспечивают достоверность результатов исследования, сформулированных выводов. Статистическая обработка материала и расчеты показателей проведены с использованием статистического пакета SPSS Statistics — 23.0. Корреляционный анализ проведен с использованием метода кросстабуляции. Кривые выживаемости построены по методу Kaplan-Meiera. Оценка параметрических данных проводилась с использованием критерия Стюдента, непараметрических — по критерию  $\chi^2$  Пирсона при помощи построения таблиц сопряженности признаков. Различия между кривыми выживаемости оценивались по методу log-rank. Значение  $p < 0,05$  считалось статистически значимым.

Представленный объем материала и его качество, с учетом редкости патологии, являются достаточными для решения поставленных задач, обеспечивают достоверность результатов исследования, сформулированных выводов. Достоверность представленных данных подтверждается актом проверки первичной документации от 18 мая 2022 года. Проведение диссертационного исследования одобрено Комитетом по этике научных исследований ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Апробация диссертации состоялась на совместном заседании кафедры детской онкологии имени академика Л.А. Дурнова ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации с участием отделения научно-консультативного, отдела лучевых методов диагностики и терапии опухолей, отдела анестезиологии-реанимации, организационно-методического отдела с канцер-регистром и медицинским архивом, отделения детской онкологии и гематологии (химиотерапия гемобластозов) №1, отделения детской онкологии и гематологии с блоком трансплантации костного мозга, отделения детской онкологии и гематологии (химиотерапия гемобластозов) №2, Хирургическое отделение №1 (опухолей головы и шеи), отделения хирургических методов лечения с проведением химиотерапии №2 (опухолей торакоабдоминальной локализации), хирургического отделения №3 (опухолей опорно-двигательного аппарата), хирургического отделения с проведением химиотерапии №4 (детей раннего возраста), стационара дневного пребывания больных с проведением химиотерапии НИИ детской онкологии и гематологии имени академика РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, состоявшейся 8 июля 2022 года.

Материалы диссертационных исследований изложены полном объеме в 3 научных статьях в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России.



## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Адренкортикальный рак (АКР) — редкая высокозлокачественная опухоль, исходящая из коркового слоя надпочечника [1]. Это вторая по распространенности злокачественная опухоль эндокринной системы после анапластической карциномы щитовидной железы [2]. В больших сериях исследований доля АКР колеблется от 1,4% до 6,8% от всех первичных опухолей надпочечников [3,4]. Согласно базе данных Службы наблюдения, эпидемиологии и конечных результатов (SEER), США, за период с 1973 г. по 2012гг. (на основе примерно 2000 случаев), ежегодная заболеваемость АКР составляет 1,02 случая на миллион населения [5]. По данным других регистров заболеваемость АКР колеблется в зависимости от используемых диагностических критериев в пределах 0,5-2 случая на миллион населения [6]. Несмотря на невысокую частоту АКР среди всех опухолей надпочечников, его доля в общей структуре онкологической смертности колеблется от 0,04% до 0,2%, что делает задачу совершенствования подходов к его лечению актуальной [4,6]. Эпидемиологические данные по Российской Федерации оценить крайне затруднительно, так как нет отдельного регистра. В педиатрической практике АКР встречается еще реже, чем в общей популяции. По данным SEER из США, заболеваемость АКР составляет 0,2 случая на миллион детей в год, а доля от всех злокачественных новообразований у детей и подростков — около 0,2% [7-9]. Однако заболеваемость АКР может существенно различаться в зависимости от биологических и генетических факторов. Так, в южных регионах Бразилии регистрируется 4 случая АКР на  $10^6$  детей в возрасте до 10 лет, что может быть связано с высокой частотой мутации зародышевой линии *TP53* (R337H) [10, 11]. Как и у взрослых, АКР в педиатрической группе чаще встречается у девочек в соотношении девочки/мальчики 2:1. Что касается возраста, то заболевание чаще встречается в первом десятилетии с пиком в 1-4 года, а средний возраст обращения составляет около 5 лет [9]. В литературе имеются единичные сообщения о младенцах младше 6 месяцев с АКР [12, 13].

Гормональная активность АКР у детей выявляется чаще, чем у взрослых и определяется в 85-95% случаев [6, 14]. Большинство опухолей изолированно секретирует кортизол (55%) или андрогены в комбинации с кортизолом (30%) [14-16]. Более половины (54%) педиатрических карцином надпочечников секретируют более одного гормона. Половые гормоны, вырабатываемые опухолями в детском возрасте, чаще всего представлены андрогенами, что приводит к появлению признаков вирилизации у пациентов, однако имеются единичные сообщения о секреции клетками АКР эстрогенов [16, 17]. Повышенная продукция альдостерона отмечается, как правило, в рамках смешанной гормональной активности опухоли.

АКР нередко встречается в структуре наследственных синдромов, таких как Беквита-Видемана, Ли-Фраумени, синдроме множественной эндокринной неоплазии 1-го типа (МЭН I), Гарднера, нейрофиброматозе 1-го типа и других [18-24]. Исследования туморогенеза для АКР затруднены в связи с редкостью опухоли и малым количеством материала. До недавнего времени они были направлены именно на протоонкогены, в том числе в рамках вышеупомянутых генетических синдромов, при которых развивается данный вид опухоли, что привело к открытию основных дисфункциональных сигнальных путей, связанных с группами генов TP53, IGF-2/CDKN1C и Wnt [25]. Анализ экспрессии генов показал, что инсулиноподобный фактор роста 2 (IGF-2), выполняющий функцию гормона роста в период внутриутробного развития и локализирующийся в локусе 11p15, активируется и сверхэкспрессируется в клетках АКР. Экспрессия же гена H19, располагающегося в этом же локусе и ответственного за ингибирование IGF-2, напротив резко снижена в клетках опухоли [26].

Активное изучение геномных характеристик АКР в 2014-2016 гг. показала, что помимо мутаций в генах-драйверах TP53, IGF-2 имеются изменения в генах, кодирующих бета-катенин (CTNNB 1), ZNRF-3 и гене теломеразной обратной транскриптазы (TERT). Pinto и соавт. на базе исследования 37 образцов идентифицировали специфические для педиатрической популяции гены, в которых происходят мутации в клетках АКР [27]. Помимо встречающихся у

взрослых изменений в генах IGF-2, CTNNB1 и TP53, у детей наблюдаются мутации в генах-драйверах ATRX (ген ответственный за синдром X-сцепленной альфа-талассемии с умственной отсталостью), RB1, а также обнаруживаются включения вируса герпеса 6-го типа в хромосому 11p. Ген IGF-2 и опосредуемый им белок являются наиболее перспективными мишенями для таргетной терапии, поскольку их избыточная продукция обнаруживается в подавляющем большинстве АКР. IGF-2, действуя через рецепторы IGF-1, IGF-2R и инсулина, активируют внутриклеточные тирозинкиназы, которые, в свою очередь, усиливают пролиферативную активность опухолевых клеток, увеличивают их жизнеспособность и способствуют их метастазированию. Экспрессия мРНК IGF-2 в клетках АКР в 10-20 раз, а самого белка IGF-2 в 8-80 раз выше, чем в нормальных тканях или в доброкачественных аденомах надпочечника. Однако у взрослых пациентов не было обнаружено достоверных различий в клиническом течении АКР в зависимости от уровня экспрессии IGF-2 [28].

Устойчивый ангиогенез — непереносимое условие развития рака, а аномальные кровеносные сосуды характерны практически для всех типов солидных злокачественных новообразований. Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), действуя опосредованно, через свои рецепторы, является главным регулятором патологического ангиогенеза в опухоли. Повышенные уровни VEGF, а также рецепторов VEGF 2-го типа выявлены как в крови пациентов с АКР, так и в тканях самой опухоли [29]. Показано также, что повышенная экспрессия VEGF коррелирует с экспрессией IGF-2 [30].

Исследование Rechache и соавт. дали толчок к изучению роли эпигеномных механизмов регуляции функционирования генов ответственных за онкогенез при АКР и, прежде всего, роли механизма метилирования/деметиличивания [31]. Показано, что метилирование ДНК промотора H19 приводит к аномальной активности гена IGF-2 [32]. Более того, избыточному метилированию в случае АКР подвергается сам ген IGF-2, а также изучаемый в последние годы промотор рецептора витамина Д [33]. Учитывая тот факт, что избыточная экспрессия IGF-2 и подавление активности H19 наблюдается в 90% случаев как взрослых, так и

педиатрических АКР и связана с худшим клиническим прогнозом, работа в данном направлении представляется перспективной в плане поиска новых путей терапии этого типа опухолей [34].

В клетках АКР выявлены изменения и в другом известном механизме эпигенетической регуляции клеточного цикла — ацетилировании и метилировании гистонов. Скрининг гистоновых метилтрансфераз, деметилаз, деацетилаз в транскриптомах пациентов с АКР показал наличие повышенной экспрессии гистон-метилтрансферазы EZH2. Высокие уровни этого фермента, вызывающие нарушение сигнального пути p53/RB1/E2f, связаны с повышенной пролиферацией опухолевых клеток, и, следовательно, более агрессивным ее поведением и плохим прогнозом [35].

Секвенирование ДНК следующего поколения (NGS) произвело революцию в геномных исследованиях. Zheng et al. обобщили результаты ранее проведенных исследований известных генов-драйверов, участвующих в спорадическом онкогенезе рака надпочечников, включая инсулиноподобный фактор роста 2,  $\beta$ -катенин (CTNNB1), TP53, ZNRF3 и TERT, а также выявленных новых драйверов, таких как PRKAR1A, RPL22, TERF2, CCNE1 и NF1 [36]. В другом исследовании было показано, что гены IL13RA2, HTR2B, CCNB2, RARRES2 и SLC16A9 не только нарушают регуляцию в клетках АКР, но также обладают превосходной диагностической точностью для отличия доброкачественных опухолей надпочечников от злокачественных [37]. Геномное секвенирование 29 образцов АКР было выполнено Ross et al. для выявления потенциальных мишеней терапии и анализа геномных изменений в случае рецидивов и метастатических опухолей [38]. В 76% случаев АКР были обнаружены геномные изменения в исследуемом диапазоне, и наиболее часто встречались отклонения в функционировании генов TP53, NF1, CDKN2A, MEN1, CTNNB1 и ATM. Авторы подчеркивают, что для 59% найденных изменений в настоящее время имеется хотя бы одно разработанное и проходящее доклиническую, реже I-II фазу испытаний, лекарственное вещество. Alshabi et al. идентифицировали 884 вариабельно экспрессируемых гена в клетках АКР, из которых в 441 случае имело место

повышение, а в 443 случаях понижение активности [39]. Изменения в экспрессии генов *YWHAZ*, *STAT1*, *ICAM1*, *SH3BP5*, *CD83*, *FN1*, *TK1*, *HIST1H1C*, *CABLES1* и *MCM3* были связаны с плохой общей выживаемостью, а гены *STAT1*, *ICAM1*, *CD83*, *FN1*, *TK1*, *HIST1H1C* и *MCM3* были высоко экспрессированы в случае диссеминированного АКР. Интересно, что нарушение регуляции генов, связанных с метаболизмом железа, было охарактеризовано как многообещающий прогностический биомаркер рака, включая АКР [40]. Пониженные уровни экспрессии ферропортина 1 (*FPN1*) и церулоплазмينا (*CP*) у пациентов с АКР коррелировали с плохой выживаемостью. Более того, в этом исследовании отмечена обратная корреляция уровней экспрессии *FPN1* с клиническими стадиями АКР.

С учетом активного развития иммунотерапевтического направления в лечении рака были проанализированы экспрессии генов, связанных с функционированием различных звеньев иммунитета у пациентов с АКР с использованием нескольких баз данных генома. Результаты показали, что пятью наиболее значимыми сигнальными путями для активации экспрессируемых генов, ответственных за взаимодействие антигенпрезентирующих Т и В лимфоцитов с клетками карциномы, являются PI3K-Akt, JAK-STAT, пути передачи сигналов хемокинов и пути передачи сигналов Ras и MAPK [41]. Анализ выявил 30 различных генов, связанных с выживаемостью. Среди них гены центромерного белка А (*CENPA*), фактора транскрипции E2F 1 и forkhead box M1 (*FOMX1*) показали повышенную экспрессию и были клинически связаны с худшим прогнозом. Подавление экспрессии фактора транскрипции 21 (*TCF21*) способствовало накоплению секретируемых глюкокортикоидов и ускорению пролиферации клеток АКР. Суммируя результаты исследований применения метод секвенирования нового поколения (NGS), следует отметить, что наиболее часто отмечены мутации в генах TP53 (36%) и CTNNB1 (19%), в то время как мутации с низкой распространенностью были отмечены еще в 37 генах, включая гены восстановления повреждений ДНК. К сожалению, потенциальные мишени для одобренных на настоящее время лекарств на клетках АКР были замечены

только в 16% случаев [42]. В качестве предварительного вывода к данному разделу следует сказать, что на настоящее время не определена необходимая панель биомаркеров, которые могут быть успешно применены для лечения пациентов с АКР, требуется более подробный анализ клинической значимости метилирования и ацетилирования различных генов и их значения в прогнозе заболевания.

Антиген Ki-67 представляет собой специфический белок, находящийся в ядерном материале опухолевой клетки, и является необходимым для осуществления ее пролиферации. Обнаружение Ki-67 указывает на наличие опухолевых клеток, которые находятся в фазе деления клеточного цикла. Это позволяет понять, насколько активно и быстро происходит деление опухолевых клеток, а следовательно, и скорость роста новообразования, оценить риск метастазирования, определиться с тактикой терапии и вероятным ответом на нее, прогнозом заболевания. Не смотря на то, что Ki-67 неспецифичен для АКР он играет важную прогностическую роль. Экспрессия Ki-67 более 5% подтверждает диагноз АКР. Индекс Ki67>10% коррелирует с высоким риском рецидива при АКР и связан с худшей общей выживаемостью у пациентов с запущенным заболеванием или ранним развитием рецидива заболевания [43]. Практическая польза применения метода идентификации Ki-67 неоспорима и подтверждена во многих исследованиях, следует иметь в виду, что трудно установить диагностический порог из-за различий в применяемых методиках и способа представления данных между исследователями [44]. По мнению некоторых авторов, определение инсулиноподобного фактора роста 2 (IGF2) и индекса Ki67 в комбинации может быть полезно для дифференциальной диагностики злокачественной природы образований надпочечников [28, 45]. Несколько новых маркеров и некоторые другие функции уже известных биомаркеров были исследованы с использованием иммуногистохимии в сочетании с другими методами на разном количестве пациентов с доброкачественными и злокачественными опухолями надпочечников. Результаты некоторых из этих данных представлены в таблице 1.

**Таблица 1** - Диагностическая, прогностическая и терапевтическая ценность некоторых протеинов и генов экспрессируемых в клетках пациентов с АКР\*

Маркер	Определение/роль	Клиническая значимость/ результат	N пациентов с АКР
Белок металлотioneин (МП). Поддерживающий белок-2 минихромосомы (MCM2)	Антиоксидант; сверхэкспрессируется в различных опухолях человека; MCM2: участвует в инициации репликации эукариотического генома	МП: нет корреляции с карциномой IV стадии MCM2: положительная корреляция с оценкой Weiss,	14
Лиганд запрограммированной смерти (PD-L1 и 2)	Регуляция иммунного ответа; сильно выражен при некоторых раковых заболеваниях	Нет экспрессии PD-L1;  Экспрессия PD-L2 обычно в образцах аденом надпочечников.	48
Стерол-О-ацилтрансфераза 1 (SOAT1)	Участвует в образовании эфиров холестерина и мицелл; Ингибирование SOAT1 приводит к нарушению стероидогенеза и снижению жизнеспособности клеток АКР	37,5% (++). Корреляция с признаками высокой агрессивности, не влияет на БРВ при монотерапии митотаном	231
Рецепторы соматостатина (SSTR)	Экспрессируется как в нормальных тканях, так и в солидных опухолях; входит в некоторые сигнальные каскады	Радионуклидная терапия пептидными рецепторами на основе SSTR может представлять собой потенциальную мишень для терапии пациентов с запущенными стадиями АКР.	19

Маркер	Определение/роль	Клиническая значимость/ результат	N пациентов с АКР
Топоизомераза II альфа (TOP2A); тимидилатсинтаза (TS)	Прогностический параметр эффективности антрациклинов, ингибиторов топоизомеразы и фторпиримидинов	Экспрессия -TOP2A была связана с позитивным ответом на терапию EDP-M (этопозид, цисплатин и доксорубицин плюс митотан) -TOP2A и TS не влияют на прогноз	39
Инсулиноподобный фактор роста 2 (IGF2) Рецептор IGF1 (IGF1R)	Основной путь в онкогенезе АКР	Гиперэкспрессия IGF1 связана с избыточной экспрессией SLC12A7 при ранних стадиях АКР	50
CD276- (B7-H3)	Тормозная роль в адаптивном иммунитете; в злокачественных тканях. B7-H3 является молекулой иммунной контрольной точки.	-сосудистая экспрессия CD276, связанная с местной агрессией	48
Фосфорилированный mTOR	Часть сигнального пути	-экспрессия p-mTOR в 32% случаев АКР с высоким Ki-67 -нет экспрессии p-mTOR в опухолях с высокой оценкой Weiss	58
Ген, трансформирующий опухоль гипофиза (PTTG1)	Определяет степень инвазивности рака и реакцию на терапию	-повышенная экспрессия ядерного белка PTTG1 в АКР -PTTG1 коррелирует с уровнем Ki-67	34
VAV2	Фактор обмена гуаниновых нуклеотидов VAV2; онкоген	Экспрессия коррелирует с индексом Ki-67 БРВ* и ОВ*	171



<b>Маркер</b>	<b>Определение/роль</b>	<b>Клиническая значимость/результат</b>	<b>№ пациентов с АКР</b>
Гены цитохрома P450	Гиперэкспрессия P450 усиливает химиорезистентность карциномы коры надпочечников.	Наличие гиперэкспрессии в клетках АКР	29
Гены перекрестной комплементарной группы 1 (ERCC1)	Роль в восстановлении повреждений ДНК, вызванных платиной	Высокая экспрессия ERCC1 наблюдалась в 66% образцов АКР	146
Сфингозинкиназа-1 (SphK1)	Онкоген	Гиперэкспрессия белка SphK1 при АКР по сравнению с аденомами	24
N-кадгерин	Аберрантная экспрессия N-кадгерина играет важную роль в онкогенезе АКР.	Подавление синтеза - N-кадгерина наблюдалось в 100% АКР.	39
Индолеамин-2,3-диоксигеназа 1 (IDO-1)	Молекула иммунной контрольной точки	IDO-1 экспрессируется в большинстве образцов АКР, экспрессия связана с экспрессией PD-L2, а экспрессия в строме связана с инфильтрацией клеток CD8 +.	32

\*АКР — адренокортикальный рак, ОВ — общая выживаемость, БРВ — безрецидивная выживаемость.

Гистологическое исследование в сочетании с иммуногистохимией (определение Ki-67) остается на настоящий момент наиболее востребованным и точным методом, позволяющим отдифференцировать АКР от доброкачественных

опухолей надпочечника, а также определить прогноз течения заболевания. В клинической практике было разработано несколько систем оценки. Наиболее широко используемым диагностическим инструментом у взрослых является шкала Weiss, в том числе с модификациями, включающая девять гистопатологических параметров, связанных с опухолью и клеточной структурой, а также инвазией. Оценка  $\geq 3$  указывает на злокачественность [46]. Критерии Вейсса, используемые для АКР у взрослых, неприменимы к детским опухолям в связи с ожидаемым высоким уровнем ложноположительных заключений. Так, Wieneke и его коллеги в 2003 году на основании анализа 83 случаев АКР у детей были разработаны критерии, которые и используются в настоящее время в педиатрической практике [47]. Опухоли, имеющие не более двух из девяти критериев, соответствовали кортикальным аденомам. Для АКР было характерно наличие 4 и более критериев (Таблица 2).

**Таблица 2** - Сравнительный анализ гистологических критериев Weiss и Wieneke для разделения доброкачественных и злокачественных опухолей надпочечника у взрослых и детей, соответственно

<b>Weiss критерии (Диагноз АКР <math>\geq 3</math> критериев)</b>	<b>Wieneke критерии (Диагноз АКР <math>\geq 4</math> критериев)</b>
1. высокий ядерный индекс (III или IV)	1. вес опухоли >400 г
2. количество митозов более 5 на 50 полей зрения при большом увеличении	2. Размер опухоли (наибольший) >10.5 см
3. атипичные митозы	3. Распространение опухоли за пределы надпочечника в мягкие ткани и/или органы
4. менее 25% клеток со светлой цитоплазмой	4. инвазия опухоли в нижнюю полую вену
5. диффузный характер роста более 33% опухолевой ткани	5. инвазия опухоли в венозное русло
6. некрозы	6. инвазия опухоли в капсулу
7. инвазия опухоли в венозное русло	7. наличие некрозов в опухоли
8. инвазия опухоли в синусоиды	8. количество митозов более 15 на 20 полей зрения при большом увеличении
9. инвазия опухоли в капсулу	9. атипичные митозы

В 2019 году значимость критериев Wieneke была подтверждена Пикардом и его коллегами из Франции на базе популяционного ретроспективного исследования 95 новообразований коры надпочечников у детей. Кроме того, было предложено использовать индекс Ki-67 ( $> 15\%$ ) для прогнозирования исходов у педиатрических пациентов с АКР [18].

Жалобы при АКР у детей, как правило, не носят специфического характера и связаны, с одной стороны с опухолевой массой в брюшной полости (боли животе и/или спине, ощущение вздутия, раннего насыщения), а с другой, — с продукцией тех гормонов, которые эта опухоль секретирует. Учитывая профиль секреции гормонов, среди которых, как указано выше, преобладают кортизол и андрогены, нередко можно наблюдать развитие синдрома эндогенного гиперкортицизма (синдром Кушинга) и симптомы вирилизации. В ряде случаев, особенно при дополнительной секреции опухолевыми клетками альдостерона, можно наблюдать повышение АД, гипокалиемию, слабость мышц (синдром Конна). Редко наблюдаются клинические признаки феминизации, учитывая, что только около 2% АКР секретируют эстрогены. Таким образом, клинико-эндокринологическая картина может быть весьма пестрой, однако несомненно, что поиск опухоли надпочечников обязателен при любой внезапно возникшей эндокринологической патологии у детей и подростков [48-50]. У пациентов с АКР редко наблюдаются классические опухолевые симптомы, такие как кахексия или ночная потливость. Паранеопластические синдромы встречаются редко. Тем не менее, может наблюдаться ассоциированная с опухолью гипогликемия, т.н. синдром Андерсона, механизм появления которого может быть связан с гиперпродукцией IGF-2, а также эритропоэтин-ассоциированная полицитемия и лейкоцитоз [51].

Определение уровня кортизола показано всем пациентам с выявленной опухолью надпочечника не только с целью первичной диагностики, но и для прогнозирования развития жизнеугрожающего осложнения в послеоперационном периоде — острой надпочечниковой недостаточности. Рекомендуется проводить исследование уровня общего кортизола и АКТГ в 8.00 утра на фоне

дексаметазонового теста в дозе 1 мг. При выявлении гиперкортицизма рядом авторов рекомендовано определение свободного кортизола крови [51]. Подробно необходимые исследования представлены в таблице 3.

**Таблица 3 - Исследования при подозрении на АКР**

<b>Вид исследования</b>	<b>Обязательно</b>	<b>Опционально/для подтверждения диагноза</b>
Радиологические	МРТ или КТ (живот/таз/грудная клетка)	<sup>18</sup> F-ПЭТ-КТ или сканирование костей с РФП (технеций)
Гормональные	Кровь Дексаметазоновый тест-8:00 утра кортизол и АКТГ, ДГЭАС, тестостерон (общий и биодоступный), альдостерон и ренин, Моча 24 часа/кровь: метанефрин и норметанефрин (для исключения феохромоцитомы), свободный кортизол#	Кровь: 17-ОН-прогестерон, 17-ОН-прегнелон, 11-дезоксикортикостерон, прогестерон, андростендиол, эстрадиол, ФСГ, ЛГ
Другие лабораторные тесты	Тест на TP53 мутацию; АСТ, АЛТ, креатинин, липидный профиль, ТТГ, свободный Т <sub>4</sub> , ОАК, электролиты	Щелочная фосфатаза, ГГТП, другие исследования на усмотрение учреждения

# — если тест с 1 мг дексаметазона выявляет гиперкортицизм, ДГЭАС — Сульфат дегидроэпиандростерона, ОАК — общий анализ крови.

Скрининг продукции альдостерона включает измерение активности ренина в плазме и уровней альдостерона в сыворотке. При интерпретации результатов следует учитывать, что нередко будет иметь место изолированное подавление ренина, вызванное патологическим минералокортикоидным действием кортизола или предшественников стероидов с минералокортикоидной активностью. Сульфат дегидроэпиандростерона (ДГЭАС) и общий или биодоступный

тестостерон следует измерять у каждого пациента. Однако до сих пор нет ясности в вопросе необходимости определения других стероидных метаболитов, таких как 17-ОН-прогестерон, 17-ОН-прегнелон, 11-дезоксикортикостерон, андростендиол, общего тестостерона, общий эстрадиол, ФСГ, ЛГ. Несомненно, что повышенные уровни вышеперечисленных гормонов могут быть полезны в качестве вторичных маркеров опухолевого роста. Также определение уровней гормонов необходимо для проведения специфического лечения гормональными антагонистами и контроля эффективности терапии.

Несмотря на наличие большой опухоли, признаки или симптомы избытка стероидных гормонов и уровни гормонов в крови в АКР могут отсутствовать или быть минимальными. Рядом исследователей предполагается, что измерение уровней дегидроэпиандростерона и 11-дезоксикортизола в моче высокочувствительным методом газовой хроматографии/масс-спектрометрического анализа может явиться чувствительным методом диагностики АКР и отслеживания индивидуальных профилей метаболитов стероидов на предмет рецидива, прогрессирования и/или ответа на лечение. [52, 53]. Недавнее исследование показало значительные различия в профилях предшественников и метаболитов стероидных гормонов в моче у пациентов с АКР по сравнению с пациентами с доброкачественными опухолями надпочечников и позволило определить, что метаболит 11-дезоксикортизола тетрагидро-11-дезоксикортизол играет ведущую роль в дифференциальной диагностике этих состояний [54]. В плане дифференциального диагноза с феохромоцитомой необходимо проводить измерения уровней метанефрина и норметанефрина в плазме или суточной моче [54].

УЗИ органов брюшной полости рекомендовано для первичной диагностики опухолей надпочечников. УЗИ обладает высокой чувствительностью, но более низкой в сравнении с КТ специфичностью и может быть использовано для первичной диагностики опухолей надпочечников, в случае невозможности выполнения компьютерной томографии. Риск злокачественных опухолей надпочечников четко коррелирует с размером опухоли и вероятностью

обнаружения АКР скачкообразно возрастает для опухолей >4 см (чувствительность 97%; специфичность 52%) и >6 см (чувствительность 91%; специфичность 80%) [55]. Образования диаметром от 1 до 4 см без явных доброкачественных признаков визуализации, таких как однородная масса с низкой плотностью ( $\leq 10$  единиц Хаунсфилда [HU]) с гладкими краями, нуждаются в дальнейшей оценке с помощью специального протокола визуализации надпочечников.

Основным критерием при формировании показаний к операции как у взрослых, так и у детей долгое время являлся только размер новообразования. Это приводило, с одной стороны, к большому числу необоснованных вмешательств при опухолях менее 3-4 см, а с другой стороны, к недооценке злокачественного потенциала образований малого размера при метастатических поражениях и АКР. После введения денситометрических критериев злокачественности опухоли удалось оптимизировать показания к оперативному лечению не только на основании размеров опухоли.

В настоящий момент основное внимание в диагностике АКР сконцентрировано на количественных показателях трехфазной КТ. При исследовании КТ-плотности на разных фазах выведения контраста получены данные, что 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 другие образования надпочечников имеют тенденцию к задержке контрастного вещества [56, 57].

На КТ злокачественные опухоли надпочечника представляют собой большие неоднородные образования. На МРТ АКР кажутся изоинтенсивными или гипоинтенсивными относительно паренхимы печени на T1-взвешенных изображениях и гиперинтенсивными относительно паренхимы печени на T2-взвешенных изображениях [58]. Визуализация с контрастным усилением часто демонстрирует неоднородное, преимущественно нерегулярное периферическое усиление с центральными медленно выводящими контраст областями. Внутреннее кровоизлияние видны как плохо очерченные области повышенного

затухания на КТ без контрастного усиления и как области высокой интенсивности сигнала на T1-взвешенных изображениях. Области некроза имеют низкое затухание на КТ без контрастного усиления, высокую интенсивность сигнала на T2-взвешенных изображениях и не усиливаются после введения внутривенного контраста [59]. Кальцинаты в толще опухоли, которые лучше всего обнаруживаются на КТ как очаги с высоким затуханием, могут присутствовать примерно в 30% случаев. Кальцификация также присутствует при других патологиях надпочечников, таких как миелинома и в 10% феохромоцитом, и, следовательно, не является отличительной чертой АКР. Некоторые АКР могут содержать области внутриклеточного липида и редко макроскопического жира (плотность СТ <10 HU в некоторых областях опухоли). Эффектом, ограничивающим применение МРТ для диагностики опухолей надпочечника, является т.н. эффект "химического сдвига" в присутствии внутриклеточного липида, вызывающий области потери сигнала (<30% поражения) на изображениях, не совпадающих по фазе, по сравнению с изображениями в синфазе [58].

Таким образом, трехфазная КТ с контрастным усилением — надежный метод определения стадии заболевания, позволяющий определить распространенные метастатические участки, такие как регионарные и парааортальные лимфатические узлы, легкие, печень и кости. МРТ, благодаря возможностям получить многоплоскостные изображения, может эффективно использоваться для оценки распространенности первичной опухоли в окружающие ткани, в т.ч. поражений сосудов, а также для выявления метастазов в головной мозг.

В качестве верифицирующего метода может быть рекомендовано выполнение позитронно-эмиссионной томографии с 18-фтордезоксиглюкозой (18F-ПЭТ-КТ) [60]. В случае подозрения на АКР, а также необходимости оценки распространенности опухоли проведение 18F-ПЭТ-КТ позволяет определить не только насыщенность опухолевых липидов, но и метаболическую активность образования. Данный метод визуализации позволяет выявлять метастазы,

например, в костях и коже, которые встречаются в 5%-20% и 3%-4% случаях соответственно, без проведения дополнительных исследований, а также проводить дифференциальную диагностику при поражении легких и печени [61]. В исследовании 77 пациентов с хирургически подтвержденным диагнозом аденомы надпочечника или АКР, 18F-ПЭТ-КТ имела чувствительность 100% и специфичность 88% при проведении дифференциальной диагностики между доброкачественным и злокачественным образованием с использованием порогового значения выше 1,45 для надпочечников и печени [61]. К сожалению, с помощью 18F-ПЭТ-КТ нельзя отличить АКР от метастазов других раков, лимфомы или феохромоцитомы, которые также обладают высокой метаболической активностью [62]. Также 18F-ПЭТ-КТ имеет низкую чувствительность для выявления мелких опухолевых очагов, особенно диаметром менее 10 мм. Однако данный метод диагностики может быть особо полезен при динамическом наблюдении за пациентами в процессе лечения или после окончания терапии. В исследовании 12 пациентов с ранее удаленным АКР 18F-ПЭТ-КТ позволила выявить локальный рецидив опухоли у всех пациентов [63].

Стадирование взрослых пациентов с АКР проводят по классификации TNM Американского объединенного комитета по раку (AJCC) и Союза международного контроля над раком (UICC) 8-го пересмотра (2017 г.) или по классификации Европейской рабочей группы по изучению опухолей надпочечников (ENSAT, European Network for the Study of Adrenal Tumors) [64, 65]. Клиническое стадирование АКР осуществляется на предоперационном этапе, на основании результатов визуализирующих диагностических методов (Таблица 4).



**Таблица 4** - Стадирование АКР по TNM AJCC/UICC 8-го пересмотра и ENSAT

Стадия	Критерии стадирования TNM AJCC/UICC 8-го пересмотра			Критерии стадирования ENSAT.
Стадия 1	T1	N0	M0	Как в AJCC/UICC TNM 8
Стадия 2	T2	N0	M0	Как в AJCC/UICC TNM 8
Стадия 3	T1/T2 T3/T4	N1 N0/N1	M0 M0	Опухоль с <ul style="list-style-type: none"> <li>• метастазами в лимфоузлы</li> <li>• распространением инфильтрации за пределы надпочечника</li> <li>• опухолевым тромбозом НПВ или почечной вены</li> </ul>
Стадия 4	T1-4	N1-4	M0	Отдаленные метастазы

Первичная опухоль (T/pT). Критерий T отражает распространенность первичной опухоли и содержит следующие градации:

Tx: Первичная опухоль не может быть оценена

T0: нет данных о наличии первичной опухоли

T1: размер опухоли  $\leq 5$  см;

T2: размер опухоли  $> 5$  см;

T3: опухоль любого размера с локальной инвазией, без вовлечения окружающих органов\*; T4: опухоль любого размера с инвазией опухоли в окружающие органы и/или тромбоз нижней полой вены (НПВ) и/или тромбоз почечной вены. \* Окружающими органами являются: почка, диафрагма, крупные сосуды, поджелудочная железа, печень. Регионарные лимфатические узлы (N/pN). Критерий N указывает на наличие или отсутствие метастазов в регионарных лимфатических узлах

Nx: регионарные лимфоузлы не могут быть оценены; N0: отсутствие метастатического поражения лимфоузлов;

N1: метастатическое поражение лимфоузлов Регионарными считаются лимфоузлы ворот почки, парааортальные и паракавальные. Сторона поражения надпочечника не учитывается.

Отдаленные метастазы (M). Критерий M характеризует наличие или отсутствие отдаленных метастазов:

M0: отдаленных метастазов отсутствуют

M1: отдаленные метастазы присутствуют

Педиатрические пациенты с АКР отличаются по биологии опухоли от взрослых пациентов, поэтому вышеуказанные системы стадирования применимы к ним с большой натяжкой. Международным регистром педиатрических опухолей надпочечников (IPACSTR) была предложена модифицированная, адаптированная для детского возраста, система определения стадии опухоли.

Система предусматривает тщательное исследование гистологических препаратов удаленной опухоли с оценкой границ резекции, и была одобрена Детской онкологической группой (COG) [66, 67]. Подробно стадирование по системе IPACSTR/COG представлена в таблице 5.

**Таблица 5** - Распределение педиатрических пациентов с АКР по стадиям, согласно IPACSTR/COG

Стадия	Критерии
Стадия 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Микроскопически полностью резецированная опухоль</li> <li>• Вес <math>\leq 100</math> г или</li> <li>• Объем <math>\leq 200</math> см<sup>3</sup></li> <li>• Нет метастазов</li> </ul>
Стадия 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Микроскопически полностью резецированная опухоль</li> <li>• Вес <math>&gt;100</math> г или</li> <li>• Объем <math>&gt; 200</math> см<sup>3</sup></li> <li>• Нет метастазов</li> </ul>
Стадия 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Наличие микроскопической или макроскопической опухоли после операции</li> <li>• Неоперабельная опухоль (только биопсия)</li> <li>• Нет метастазов</li> </ul>
Стадия 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Наличие отдаленных метастазов</li> </ul>

Данная система не учитывает такие факторы, влияющие на прогноз заболевания, как возраст пациентов, наличие гормональных нарушений, гистологическую оценку по Wieneke и степень экспрессии Ki-67. Таким образом,

к настоящему моменту нет единой полноценной классификации АКР у детей, включающей все известные и признанные факторы риска, на которую можно было бы опереться в плане определения прогноза заболевания и планирования лекарственной терапии.

Что касается терапии АКР, то на настоящий момент существует четкий клинический алгоритм для пациентов с опухолями I и IV стадий, независимо от гистологической и биологической картины опухоли. В первом случае ограничиваются радикальной операцией. В случае первично диагностированной диссеминированного АКР используют весь комплекс хирургических и терапевтических мер, включая лучевую терапию, системную химиотерапию, терапию митотаном, а также различные экспериментальные подходы. К сожалению, несмотря на все усилия, 5-летняя выживаемость в этих случаях не превышает 20% [6, 18, 51].

Соответствующая предоперационная оценка предполагаемого объема операции и оперативное планирование хирургом, имеющим опыт удаления злокачественных опухолей надпочечников, имеет первостепенное значение для обеспечения оптимального результата. Хирургическое вмешательство следует проводить только после соответствующих предоперационных диагностических тестов, включая оценку биохимических показателей и проведение лучевой диагностики. Особое внимание следует уделять соседним органам, почечным венам, нижней полой вене и аорте, включая отходящие от нее чревный ствол и верхнюю брыжеечную артерию. Несмотря на тщательную предоперационную диагностику, приблизительно 25% случаев III стадии изначально подозреваются как АКР II стадии. У этих пациентов при микроскопическом гистологическом исследовании обнаруживают распространение опухоли за пределы капсулы надпочечника, что приводит к изменению стадии заболевания [68]. Предоперационная подготовка должна включать мероприятия, направленные на коррекцию избытка секретируемых опухолью гормонов, особенно при синдроме Кушинга. Решение о резекции первичной опухоли и/или метастазов при IV стадии АКР требует индивидуального подхода с учетом ряда факторов. Пациентам с

вовлечением в метастатический процесс трех и более органов или пациентам с тотальным или субтотальным метастатическим поражением одного органа, которые невозможно полностью удалить, не следует проводить адреналэктомию. Вместо этого первичную опухоль можно лечить с помощью внешнего лучевого излучения в качестве паллиативного лечения вместе с другими вспомогательными средствами [69, 70]. Целесообразно проведение адреналэктомии при наличии опухолевого тромба нижней полой вены (если опухоль технически удалима). Обструкция или закупорка полой вены тромбом опухоли может привести к выраженному нарушению гемодинамики и развитию фатальных осложнений. Если резекция опухоли технически невозможна по другим причинам, можно рассмотреть вопрос об установке стента в нижнюю полую вену [51].

Нет сомнений в том, что хирургии принадлежит ведущая роль в лечении АКР. Долгосрочная выживаемость пациентов с АКР достоверно коррелирует с радикальностью проведенного оперативного лечения. Споры ведутся вокруг целесообразности лапароскопической адреналэктомии пациентов с АКР и возможности полноценной ревизии операционного поля в случае ЛА, по сравнению с открытой адреналэктомией (ОА). Поскольку эффективных дополнений к хирургическому вмешательству для лечения АКР крайне мало, если они вообще есть, критически важно обеспечить микроскопически полную резекцию опухоли с соблюдением принципов онкологической хирургии и не допустить повреждения псевдокапсулы опухоли. ЛА не позволяет оптимально исследовать брюшную полость, а тактильные ощущения хирурга ограничены по сравнению с открытым доступом. В случае робото-ассистированных ЛА подобного тактильного контакта вообще не существует [71]. Также следует учесть, что для ревизии краев резекции опухоли не следует сжимать и деформировать, а тем более фрагментировать удаляемый массив. Выполнение подобных требований часто приводит к расширению доступа для извлечения удаленного блока и существенно нивелирует преимущество сниженной операционной травматичности ЛА.

Некоторые хирурги идут на компромисс, начиная с эндоскопического этапа, чтобы оценить наличие внутрибрюшинных метастазов или инвазии опухоли из надпочечника в другие органы [68, 72]. Однако подобный прямой контакт с опухолью нарушает принципы выполнения онкологической операции. Внешнее, повторяющееся, даже минимальное воздействие на псевдокапсулу опухоли при лапароскопическом этапе повышает риски ее нарушения и способствует распространению опухолевых клеток за пределы операционного поля.

Все исследования, сравнивающие эффективность ЛА и ОА для АКР, являются ретроспективными, в основном представлены мелкими сериями наблюдений (большинство отчетов включает менее 10 пациентов), не обеспечивают длительного катамнеза, а, в ряде случаев, послеоперационное наблюдение вовсе отсутствует. Рекомендацией Американской ассоциации клинических эндокринологов и Американской ассоциации хирургов-эндокринологов является проведение ОА опытным хирургом, как процедура выбора для пациентов с АКР [73]. Напротив, Европейское общество эндокринных хирургов и Европейское общество медицинской онкологии предлагают выполнение ЛА для опухолей I и II стадий менее 8 или 10 см, если выполняется резекция R0 и удаляются окружающие периадренальные ткани [74, 75].

В двух исследованиях, опубликованных онкологическим центром MD Anderson, частота местных рецидивов составила 86% в группе ОА (154 пациента) и 100% в группе ЛА (6 пациентов) [76]. Местный рецидив и перитонеальный карциноматоз чаще встречались в группе ЛА. В исследовании Leboulleux перитонеальный карциноматоз встречался только у 25% пациентов, получавших ОА, по сравнению с 60% пациентов, перенесших ЛА [77].

В других исследованиях представлены доказательства того, что ЛА может быть сравнима с ОА у пациентов с АКР I и II стадии на основании безрецидивной выживаемости [78, 79]. Однако пациенты, которым была проведена макроскопически неполная резекция, или у которых имели место нарушения капсулы опухоли и/или переход от лапароскопической операции к открытой были исключены из исследования. У ряда больных по данным гистологического

исследования были выявлены прорастание АКР в соседние органы, выход за пределы капсулы надпочечника, поражение регионарных лимфоузлов. Эти больные на основании послеоперационного патоморфологического заключения были отнесены к III стадии и исключены из исследования. Это ограничивает анализ пациентами с истинной I или II стадиями, которые нельзя окончательно определить до операции и без тщательного гистологического исследования.

В ретроспективном исследовании "случай-контроль", проведенной Германской регистрационной группой АКР, не было обнаружено различий в частоте возникновения нарушений целостности псевдокапсулы опухоли, канцероматоза брюшины, а также в показателях общей выживаемости и выживаемости без признаков заболевания среди 117 пациентов, перенесших ОА, и 35 пациентов, перенесших ЛА для стадий I-III АКР менее 10 см [80]. Однако в группе ОА III стадия АКР окончательно диагностирована у 38 (32%) пациентов против 4 (11%) в группе пациентов, перенесших ЛА, что потенциально вносит предвзятость при анализе выживаемости. Также в 37% случаев в исследовании не было представлено данных о состоянии краев резекции.

Не существует официальных рекомендаций и по вопросу необходимости биопсии или формальной диссекции регионарных лимфатических узлов в процессе оперативного вмешательства при АКР [81]. Регионарными лимфатическими узлами для опухолей надпочечника являются, прежде всего, коллекторы в воротах почки и по ходу чревной и брыжеечной артерии, что, во-первых, существенно затрудняет их удаление единым блоком с опухолью, а, во-вторых, может сопровождаться развитием ряда периоперационных осложнений. Хирурги должны индивидуально определять объем лимфодиссекции, соотнося риски расширенного хирургического вмешательства как в момент операции, так и в послеоперационном периоде, с предполагаемой пользой радикальной диссекции лимфатических узлов.

Митотан (Mitotane) остается единственным лекарством, одобренным Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и

медикаментов США и Европейским медицинским агентством для лечения АКР [6]. Фармакологический механизм, с помощью которого митотан оказывает аденолитическое действие, до сих пор полностью не изучен. Митотан с относительной специфичностью приводит к разрушению внутренних зон коры надпочечников, зоны фасцикулята и ретикулярной зоны. Кроме того, метаболиты митотана ингибируют несколько ферментов, участвующих в стероидогенезе, в основном на уровне ферментов расщепления боковой цепи холестерина CYP11A1 (который, по-видимому, является одной из ковалентно связанных мишеней митотана) и CYP11B1.

В нескольких исследованиях оценивалась эффективность митотана в качестве адьювантной терапии, а при диссеминированных и местнораспространенных формах АКР в качестве единственного лечения как в монотерапии, так и в сочетании с химиотерапией [51]. Однако все исследования, кроме одного, являются ретроспективными и/или одноцентровыми, часто включающими относительно небольшое количество пациентов. Единственным проспективным рандомизированным многоцентровым исследованием митотана в качестве адьювантной терапии при микроскопически полной резекции у больных с I-III стадиями АКР и индексом Ki-67 < 10 является протокол ADIUVO (номер регистрации NCT00777244), набор больных в которое закончился в декабре 2020 г. Результаты исследования пока не опубликованы [82].

Адьювантное лечение митотаном обычно начинают в течение первых трех месяцев от момента операции. В итало-германском ретроспективном исследовании адьювантная терапия митотаном показала значительное улучшение средней выживаемости без опухолей у пациентов с полностью удаленными АКР I-III стадиями без негативных биологических маркеров (42 против 10 и 25 месяцев в 2 контрольных группах) [83]. Однако медиана выживаемости была значимой только по сравнению с одной из контрольных групп (110 против 52 и 67 месяцев). Анализ данных, проведенный в других центрах, указывает на возможную эффективность терапии митотаном только для пациентов с АКР, продуцирующим кортизол [84]. Ни одно исследование официально не оценивало комбинацию

митотана и лучевой терапии, хотя подобное сочетание часто используется в клинике и есть данные о том, что митотан *in vitro* действует как радиационный сенсibilизатор [51].

У 30% пациентов в случаях резидуальной, диссеминированной или рецидивной опухоли наблюдается стабилизация заболевания или частичная ремиссия после лечения митотаном [51]. В редких случаях отмечается полная, но не длительная, ремиссия. Все исследования были ретроспективными и неконтролируемыми, а обобщенный опыт показывает, что у пациентов наблюдается очень медленное прогрессирование заболевания, что, возможно, затрудняет интерпретацию этих результатов. Лишь в немногих исследованиях анализировались факторы, связанные с пациентом, опухолью или препаратом, которые могут повлиять на исход заболевания и спрогнозировать эффективность терапии митотаном в разных клинических группах больных с АКР [51, 67,81].

Наиболее важным прогностическим фактором является уровень митотана в плазме. Большинство исследований, включая большой ретроспективный анализ, определили терапевтический уровень митотана от 14 до 20 мг/л [85]. Некоторые исследователи приводили доводы в пользу эффективности терапии низкими дозами митотана, однако до тех пор, пока не появятся новые доказательства эффективности низких уровней, лечение митотаном должно быть нацелено на установленный терапевтический целевой диапазон [86]. При этом следует учесть, что митотан обладает умеренной токсичностью в пределах терапевтических концентраций, которая требует постоянной коррекции. Побочные эффекты в основном проявляются со стороны желудочно-кишечного тракта, нервной системы, а также имеют метаболическую/эндокринологическую направленность [51]. При достижении терапевтического диапазона митотана частота побочных эффектов возрастает до 80% (минимум один побочный эффект).

Можно выделить три основных механизма, которые приводят к снижению уровня кортизола и надпочечниковой недостаточности: 1) ингибирование биосинтеза стероидных гормонов на уровне CYP11B1 и CYP11A1; 2) индукция CYP3A4 и усиление 6 $\beta$ -гидроксилирования кортизола; 3) индукция кортизол-



связывающего глобулина (CBG). Надпочечниковая недостаточность возникает у всех пациентов, получающих терапию митотаном, и требует превентивного лечения. Все пациенты начинают с минимальной суточной дозы 30-40 мг гидрокортизона. Корректировка дозы осуществляется на основании клинических данных и оценки уровня АКТГ, кортизола в утренней сыворотке и уровней свободного кортизола в суточной моче. Из-за индукции CBG и повышенного метаболизма кортизола ни уровень в плазме, ни суточная экскреция с мочой не являются полностью надежными для мониторинга лечения. Митотан определяется в сыворотке пациентов, а индукция СУР3А4 сохраняется в течение нескольких месяцев после прекращения терапии митотаном. Иногда митотан может влиять на синтез минералокортикоидов, что требует заместительной терапии флудрокортизоном.

Цитотоксическая химиотерапия в настоящее время является основой лечения местно-распространенных и диссеминированных форм АКР. Исследования режимов монокимиотерапии, проведенные в 1970-х и 1980-х годах, позволили получить положительный ответ, включая стабилизацию заболевания, лишь в 10%-20%.

Эти ранние исследования привели к использованию в настоящее время комбинированных схем. В нескольких проспективных исследованиях была оценена эффективность различных химиотерапевтических схем с одновременным приемом митотана или без него (Таблица 6).

**Таблица 6** - Эффективность различных схем химиотерапия при диссеминированных, местно-распространенных и рецидивных АКР

Изучать	Режим ХТ#	Статус опухоли	n	П О	ЧО	СБ	% П О Ч О	% П О Ч О СБ	Митотан	Продолжительность ответа, мес.
Van Slooten, 1983	ЦисП, ЦФС, Доксо	>2 ст	11	0	2	6	18	73	нет	10–23

Изучать	Режим ХТ	Статус опухоли	n	П О	Ч О	СБ	% П О Ч О	% П О Ч О СБ	Митотан	Продолжительность ответа, мес.
Schlumberger, 1991	5ФУ, ЦисП, Доксо	>2 ст	13	1	3	3	31	54	нет	6–42
Burgess, 1993	ЦисП, VP16	>2 ст	11	0	6	Н Д	55		нет	Медиана 9
Bukowski, 1993	ЦисП	>2 ст	37	1	10	Н Д	30		да	Медиана 7,9
Bonacci, 1998	ЦисП, VP16	>2 ст	18	3	3	2	33	44	да	9–26
Berruti, 1998	ЦисП, VP16, Доксо	>2 ст	28	2	13	8	54	82	да	Медиана 24,4
Williamson, 2000	ЦисП, VP16	>2 ст	37	0	5	Н Д	14		нет	НД
Khan, 2000	Стрептоцид	>2 ст	23	1	6	5	30	52	да	Медиана 7
Abraham, 2002	Доксо, VP16, VCR	>2 ст	35	1	7		23		да	Среднее 12,4
Baudin, 2002	Иринотекан	>2 ст /ПЗ	12	0	0	3	0	25	нет	НД
Khan, 2004	ЦисП, ЦФС, VCR, Тен	>2 ст /ПЗ	11	0	2	7	18	82	нет	Медиана 6,75
Berruti, 2005	ЦисП, VP16, Доксо	>2 ст	72	5	30	Н Д	49		да	Медиана 18

Изучать	Режим ХТ	Статус опухоли	n	ПО	ЧО	СБ	% ПОЧО	% ПОЧОСБ	Митотан	Продолжительность ответа, мес.
Sperone, 2010	ГемЦ, 5ФУ или Капецит	>2 ст /ПЗ	28	1	1	11	7	46	да	Медиана 9,8
Fassnach, 2012	ЦисП, VP16, Доксо	>2 ст	151	2	29	53	21	56	да	Медиана 5,1
Fassnacht, 2012	СтрептоЦ	>2 ст	153	1	11	34	8	30	да	Медиана 2,5
<b>Общий</b>			<b>640</b>	<b>18 2,8 %</b>	<b>128 20%</b>	<b>13 2 21 %</b>	<b>23</b>	<b>43</b>		

# - ЦФС — циклофосфан, ЦисП — цисплатин; 5ФУ — фторурацил; VP16 — этопозид; Доксо — доксорубин; VCR — винкристин; СтрептоЦ — стрептозотин; Тен — тенипозид; ГемЦ- гемцитабин; Капецит — капецитабин; ЧО — частичный ответ; ПО — полный ответ; СБ — стабилизация болезни; ПЗ — прогрессирование заболевания; НД -нет данных.

Ответы в этих исследованиях определяются по-разному и не снимают с повестки дня вопрос о том, является ли стабилизация опухолевого роста значимой конечной точкой при потенциально неизлечимых АКР. Общий ответ на химиотерапевтические схемы не превышают 30% и 50%, если считать за положительный ответ стабилизацию заболевания. Однако ответ на химиотерапию неизменно преходящий и непродолжительный — в среднем 6-18 месяцев. Попыткой установить "золотой стандарт" цитотоксической химиотерапии для этого типа рака является первое международное рандомизированное

исследование III фазы по лечению местно-распространенных и метастатических форм АКР (FIRM-ACT, NCT00094497). Исследование, включившее 304 взрослых пациента, позволило сравнить наиболее многообещающие схемы: этопозид, доксорубицин, цислатин/митотан (схема EDP-митотан) против стрептозотоцина/митотан [87]. Достоверно более высокий уровень позитивных ответов наблюдался в группе EDP-митотана (23,2% против 9,2% в группе стрептозотоцин-митотана,  $p < 0,001$ ). Частота ответа возрастала до 50% и 20% соответственно, если учитывались пациенты со стабилизацией процесса. Однако медиана выживаемости без прогрессирования снова была короткой и составила в среднем 5,0 против 2,1 мес. в группе EDP-митотан и стрептозотоцин-митотан соответственно.

Плохой прогноз лечения АКР повлек за собой исследования новых методов терапии с использованием таргетных и иммунотерапевтических агентов. К сожалению, результаты этих исследований пока неутешительны. Из 113 пациентов с рецидивными и диссеминированными опухолями, получивших различные виды таргетной терапии, включающую моноклональные антитела к рецептору инсулиноподобному фактору роста (IGF-1R) — Figitimumab и Cixutumab, к фактору роста эндотелия сосудов (VEGF)-бевацизумаб, ингибиторы тирозинкиназ-сорафениб, иматиниб и т.п., только у 1 наблюдался частичный ответ, а кратковременная стабилизация отмечена у 22 больных. Полных ответов на терапию не наблюдалось [51]. В нескольких исследованиях изучались препараты, нацеленные на IGF-1R у пациентов с IV стадией заболевания. В первом исследовании изучали фиgiliмумаб, полностью человеческое моноклональное антитело, направленное против IGF-1R [88]. У 8 из 14 пациентов в лучшем случае была достигнута стабилизация опухолевого роста. Однако после 7 циклов (~ 6 месяцев) у всех пациентов наблюдалось прогрессирование заболевания. Связанная с лечением токсичность была умеренной и в основном включала гипергликемию, тошноту, утомляемость и анорексию. В другом исследовании циксутумаб в комбинации с ингибитором протеинкиназ темсиролимусом оценивался у 10 пациентов с IV стадией АКР [89].

Краткосрочная стабилизация наблюдалась у 4 больных. В целом неутешительные результаты исследований препаратов, направленных на систему IGF-1R, вместе с критическим обзором результатов *in vitro* и исследований на трансгенных мышах вызвали в исследовательских кругах дискуссию о вкладе IGF-2 в онкогенез надпочечников [90].

Иммунотерапия АКР для пациентов с неблагоприятным прогнозом в основном сосредоточена на применении препаратов -ингибиторов контрольных точек, таких как PD-1 и его рецептора PD-L1, а также CTLA-4. Несмотря на то, что только 10,7% опухолевых клеток АКР экспрессируют на своей поверхности рецептор PD-L1, в настоящее время заявлено 6 исследований I-II фаз, изучающих различные аспекты иммунотерапии данными типами препаратов [91, 92]. В исследовании II фазы активности пембролизумаба у пациентов с IV стадией АКР отмечено 15% объективных ответов, включая стабилизацию опухоли, а выживаемость без прогрессирования в течение 7 мес. составила 31% [93]. Применение другого ингибитора PD-1 ниволумаба у 10 больных с диссеминированным АКР позволило добиться стабилизации роста опухоли у двух пациентов при среднем сроке наблюдения 4,5 мес. [94]. Учитывая эти данные есть вероятность, что иммунный ответ при АКР опосредуется через другие механизмы иммунного надзора, а не только через CTLA-4 или PD-1/PD-L1. Гипотеза о том, что комбинированное воздействие на контрольные точки иммунного ответа может быть эффективно активно проверяется в настоящее время. Ипилимумаб — это рекомбинантное моноклональное антитело IgG, направленное против CTLA-4. Этот препарат стимулирует активацию и пролиферацию Т-клеток в лимфатических узлах и снижает иммуносупрессивную активность Т-клеток в микроокружении опухоли, блокируя CTLA-4 на регуляторных Т-клетках. В настоящее время проводятся два клинических испытания II фазы (NCT02834013, NCT03333616), посвященных оценке безопасности и эффективности ипилимумаба в комбинации с ниволумабом у пациентов с редкими злокачественными новообразованиями мочеполовой системы, включая АКР у взрослых [95].

Использование радионуклеидных методик терапии — один из новых, перспективных подходов в лечении АКР. Лечение с использованием радиофармпрепарата  $I^{131}$  йодометамидат, который селективно накапливается в тканях надпочечника, позволило достичь выживаемости без прогрессирования в течение 14 месяцев у 6 из 11 пациентов с распространенным АКР [96]. Однако клиническая применимость этой технологии требует дальнейшей оценки с проспективными клиническими испытаниями.

В отличие от взрослых пациентов, педиатрические больные с АКР часто имеют лучший прогноз при сравнимых стадиях заболевания [97]. Различные исследования показали, что 5-летняя выживаемость у детей колеблется от 34% для больных с IV стадией до 97%-100% для пациентов с I стадией АКР [98, 99]. Gupta и соавт. на основе анализа 41 случая всех стадий АКР у детей сообщили о 61% 5-летней ОВ [14]. В 2016 г и 2019 г было опубликовано 2 больших исследования, определяющих факторы прогноза АКР в зависимости от биологии/генетики опухоли, объема хирургического вмешательства и последующей терапии у детей [18, 100]. Gulack и соавт. представили анализ Национальной базы данных по заболеваемости раком в США. Средний возраст 111 пациентов с подтвержденным АКР составил 4 (1-13) года, 48% пациентов были в возрасте менее трех лет. Среди больных преобладали лица женского пола (69%). Средний размер опухоли составил 9,5 (6,5-13,0) см. Локализованные опухоли преобладали и составили 69% от общего числа пациентов анализируемой группы. В 87% случаев пациенты были первично прооперированы (67% простая адреналэктомия, 14% расширенная, 11% частичная адреналэктомия). В 34% случаев операция была микроскопически нерадикальной. Послеоперационная системная терапия применялась у 30% пациентов. Анализ данных продемонстрировал, что возраст пациентов, размер, распространение опухоли, наличие метастазов и объем хирургической резекции образования надпочечника были достоверным образом связаны с результатами лечения [100]. Общая одно- и трехлетняя выживаемость в общей группе составила 70% и 64% соответственно. При этом, в группе пациентов в возрасте 0-3 года трехлетняя ОВ составила 87%

против 40% в старшей группе,  $p < 0,01$ , при размерах первичной опухоли от  $< 5$  до 9,9 см 76% против 50% при опухоли надпочечника  $> 10$  см. Резекция опухоли в пределах здоровых тканей явилась самостоятельным прогностическим фактором и одно- и трехлетняя выживаемость составила 82% и 74% против 34% и 34% в группе больных с микроскопически полной резекцией и резидуальной опухолью соответственно. Picard и соавт. показали, что выживаемость четко коррелирует с биологией опухоли, оцениваемой по шкале Wieneke, а также с уровнем индекса Ki-67 [18]. Общая и безрецидивная выживаемости составили 100% при значении индекса Ki-67  $< 15\%$  против 50% при Ki-67  $\geq 15\%$ ,  $p < 0,0001$ . Индекс Wieneke  $> 3$  оказался негативным фактором прогноза независимо от локализованной стадии опухоли. Опубликованный в начале 2021 года мета-анализ на базе 42 исследований с участием 1006 пациентов до 18 лет показал, что факторами положительного прогноза на выздоровление являются возраст младше 4-х лет ( $p < 0,00001$ ), наличие несекретируемой опухоли ( $p = 0,004$ ), микроскопически радикальная хирургическая резекция при локализованных стадиях ( $p < 0,00001$ ), объем опухоли  $\leq 200 \text{ см}^3$  ( $p < 0,0001$ ), вес опухоли  $\leq 100$  граммов ( $p < 0,00001$ ), максимальный размер опухоли  $< 10$  см ( $p < 0,0009$ ) и I стадия процесса ( $p < 0,00001$ ) [99]. Также наличие гиперсекреции опухолью глюкокортикоидов и клинический синдром Кушинга у пациента ухудшают прогноз и негативно сказываются на выживаемости ( $p < 0,0001$ ).

В заключение обзора литературы, следует сказать, что АКР это высоко злокачественное, редкое в детском возрасте заболевание с разнообразными клиническими проявлениями и своеобразными биологическим, генетическими и эпигенетическими механизмами возникновения и развития. Прогноз АКР, в основном, зависит от выполнения радикального хирургического вмешательства. Никакие терапевтические меры не влияют на исход болезни при сохранении резидуальной опухоли и/или наличии метастазов. Результаты испытания новых клинических препаратов неутешительны [101]. Накопленные патоморфологические, клинические, лабораторные данные позволяют высказаться о необходимости создания комплексной классификации АКР у детей,

которая бы учитывала все факторы благоприятного и неблагоприятного прогноза и являлась универсальным рабочим инструментом для хирургов, эндокринологов и детских онкологов. Следует разделить педиатрических пациентов с АКР на группы риска которые будут учитываться не только размер опухоли и наличие отдалённых или регионарных метастазов, но и радикальность проведенной операции, а так же биологические факторы такие как экспрессия Ki-67, мутации в гене TP53. Это позволит более гибко подходить к выбору и применению адъювантной и неадъювантной химиотерапии и лучевой терапии.



## ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ, ДИАГНОСТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ОБСЛЕДОВАНИЯ И СТАТИСТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА

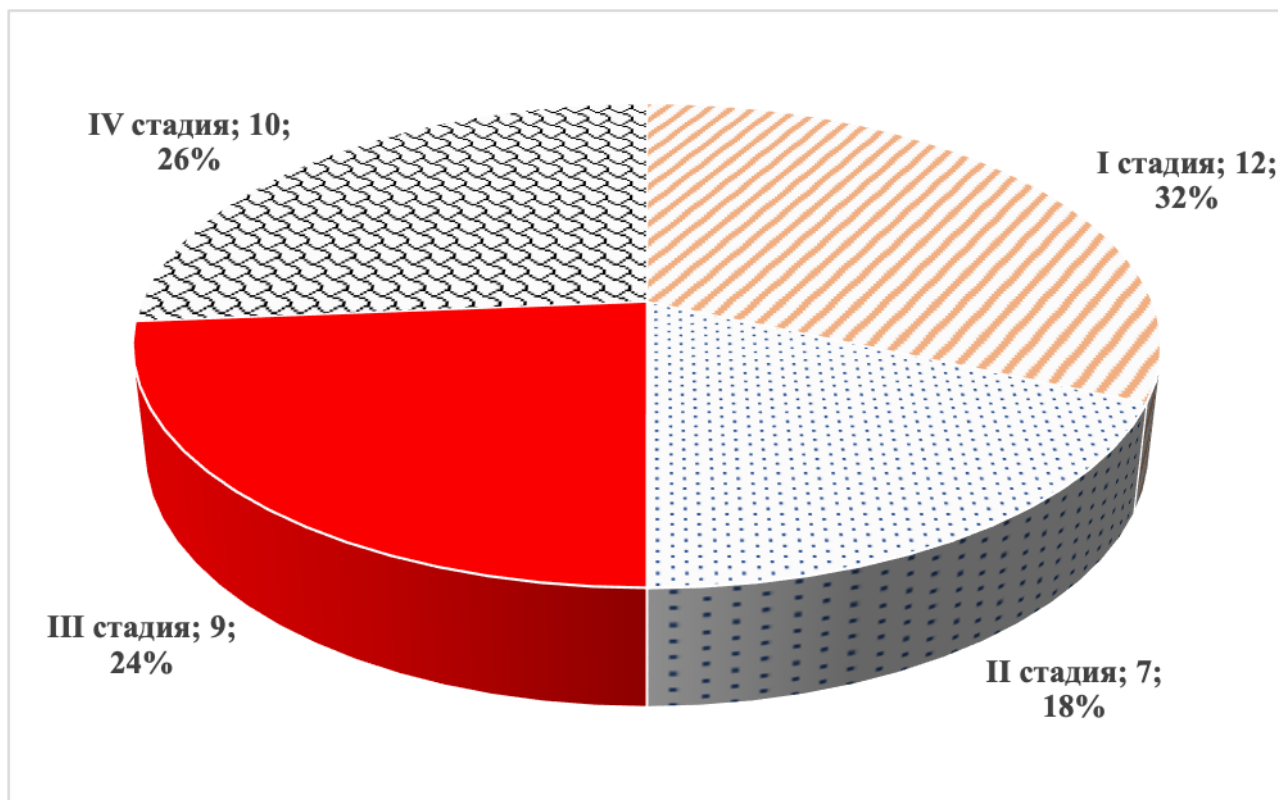
### 2.1 Статистические методы обработки результатов

Статистический анализ проводился с использованием статистического пакета SPSS Statistics 23.0. Корреляционный анализ проведен с использованием метода кросстабуляции. Кривые выживаемости построены по методу Kaplan-Meiera. Оценка параметрических данных проводилась с использованием критерия Стюдента, непараметрических — по критерию  $\chi^2$  Пирсона при помощи построения таблиц сопряженности признаков. Различия между кривыми выживаемости оценивались по методу log-rank. Значение  $p < 0,05$  считалось статистически значимым. 01.03.2021 г. является конечной датой в исследовании для анализа общей и безрецидивной выживаемости.

### 2.2 Общая характеристика пациентов

В ретроспективный анализ включено 38 пациентов (20 (53%) девочек, 18 (47%) мальчиков) с гистологически доказанными локализованными, местнораспространенными и диссеминированными формами аденокортикального рака (АКР), получавших лечение и/или находящихся под наблюдением в НИИ ДДиГ ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России ( $n=28$ ) и НМИЦ Эндокринологии Минздрава России ( $n=10$ ) в период с 2003 по 2020 гг. Медицинская документация всех пациентов, подробно проанализирована, а гистологические препараты пересмотрены ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. Возраст пациентов варьировал от 6 до 216 мес. (средний возраст составил 53,6 мес., медиана возраста 28,5 мес.). В 27 (71%) случаях возраст пациентов был  $\leq 4$  лет (48 мес.) на момент диагноза. Распределение больных по группам проводилось на основании классификации IPACR/COG, как наиболее адаптированной для пациентов детского возраста. Подробно принципы распределения по стадиям представлены в таблице 5 Обзора литературы. Согласно вышеизложенным критериям в исследование включено 12

(43%) пациентов с I стадией, 7 (25%) со II стадией, 9 (32%) с III стадией и 10 пациентов (26%) с IV стадией АКР (Рисунок 1).



**Рисунок 1** - Распределение пациентов с АКР, включенных в исследование по стадиям

Диагностика базировалась на методах радиологической визуализации, включая КТ/МРТ с контрастным усилением, и определении гормонального профиля. Объем опухоли при первичном обследовании варьировал от 3,0 до 1539 см<sup>3</sup> (средний объем 267,3 см<sup>3</sup>, медиана 102,2 см<sup>3</sup>), а средний максимальный размер опухоли по длиннику варьировал от 2,2 до 17 см (среднее 7,3 см, медиана 6,9 см). Подробно характеристики больных представлены в таблице 7.

Таблица 7 - Характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатели/ группы	Стадии				Всего
	I	II	III	IV	
Всего пациентов	12 (32%)	7 (18%)	9 (24%)	10 (26%)	38
Пол					
Мальчики	6	3	4	5	18 (47%)
Девочки	6	4	5	5	20 (53%)
Возраст (средний, мес.)	43,7 (3,6 г) (10-180)	62,7 (5,2 г) (11-216)	41,6 (3,5 г) (6-138)	70 (5,8г) (18-181)	53,6 (4,6 г) (6-216)
≤ 4 лет	9 (75%)	5 (71%)	7 (78%)	6 (60%)	27 (71%)
>4 лет	3 (25%)	2 (29%)	2 (22%)	4 (40%)	11 (29%)
V опухоли при первичном обследовании (средний, см <sup>3</sup> )*	35,7 (3,0-73)	136,9 (72-225)	391 (56- 1539)	525,2 (105- 1376)	267,3 (3,0-1539)
Максимальный размер опухоли (среднее, см)**	4,2 (2,2-5,5)	6,9 (5,4-8,1)	8,9 (6,2-17)	9,8 (5,9- 14,6)	7,3 (2,2-17)
Секретирующие опухоли (n, %)	7 (58%)	5 (71%)	7 (78%)	8 (80%)	27 (71%)
Наличие связанных с секрецией симптомов / синдромов, в т.ч. синдром Кушинга	3 (25%)  0	4 (57%)  3	4 (44%)  3	6 (60%)  4	17 (45%)  10 (26%)
t-тест	* <i>-I vs II, p=0,003, I vs III, -p=0,06, II vs III, p=0,16, I, II, III vs IV, p=0,054.</i> ** <i>- I vs II, p=0,001, I vs III, -p=0,003, II vs III, p=0,12, I, II, III vs IV, p=0,013</i>				

### 2.3 Методы диагностики и обследования

После обнаружения опухоли надпочечника при УЗИ и оценки ее размеров в 3-х плоскостях, структуры и кровоснабжения в обязательном порядке всем пациентам проводилось КТ и/или МРТ брюшной полости и малого таза с внутривенным контрастированием. Также всем больным проводилась КТ и/или МРТ органов

грудной клетки для исключения метастазов. В 3 (8%) случаях первично пациентам проводилась МРТ головного мозга при клиническом подозрении на метастазы. В 12 (32%) случаях проводилась  $^{18}\text{F}$ -ПЭТ-КТ, из них у 7 пациентов с IV стадией для получения информации о распространенности опухолевого процесса. У 3 пациентов, получавших терапию в 2003-2007 гг.) проводилось радиоизотопная диагностика с технецием-99 при подозрении на поражение костей.

Объем опухоли рассчитывался по формуле:  $OO = a * b * c * F$ , где  $a, b, c$  — максимальные размеры опухоли в трех плоскостях.  $F = 0,52$  для сферических опухолей или  $F = 0,785$  для цилиндрических опухолей. При оценке размера опухоли по длиннику принимался во внимание максимальный размер опухоли в одной из 3-х проекций по КТ и/или МРТ.

Всем пациентам на догоспитальном этапе проводились: ОАК (формула+СОЭ), биохимический анализ крови, ОАМ, коагулограмма, анализы на сифилис, гепатит В, гепатит С и ВИЧ-инфекцию.

В обязательной порядке, независимо от наличия клинических проявлений, проводилась оценка гормонального профиля, включающего определение кортизола, АКТГ, дигидроэпиандростерона (ДГЭА) и тестостерона. При определении уровня утреннего кортизола и АКТГ выполнялся дексаметазоновый тест. Уровень ренина и альдостерона определялся в случае наличия клинической артериальной гипертензии любой степени. Другие гормоны определялись в зависимости от наличия соответствующих клинических симптомов у пациента. С целью дифференциальной диагностики с феохромоцитомой исследовалась суточная моча на метанефрин и норметанефрин.

Общий осмотр включал оценку состояния больного по шкале Лански. Определяли также телосложение, распределение подкожно-жировой клетчатки, температуру тела, артериальное давление, оценивали состояние лимфатических узлов. Оценка полового созревания производилась по шкале Таннера с учетом паспортного возраста пациентов. Данные, полученные при общем осмотре, имели важное диагностическое значение, позволяя, с одной стороны, выявить характерные (хотя нередко и неспецифические) признаки болезни, а с другой —

дать предварительную оценку тяжести патологического процесса и степени функциональных расстройств.

Наиболее часто пациенты предъявляли жалобы на тянущую, стойкую боль в животе, быстрый набор веса и появление стрий на коже (24%, 21% и 21%, соответственно). В 7 (18%) случаях беспокоила периодическая или стойкая головная боль, которая ассоциировалась в 6 случаях с артериальной гипертензией. Мышечная слабость и завышенная оценка по шкале Таннера (вирилизация у девочек) встречалась 11% соответственно. В 1 случае (3%) родителями было отмечено появление двусторонней гинекомастии у мальчика. Три пациента (8%) обратились к врачу в связи с обнаружением плотного образования в животе. Неврологические нарушения в виде повышенной раздражительности, тремора, атаксии отмечались у 2 (5%) пациентов. Также в 2 (5%) случаях наблюдалась длительная субфебрильная температура 37,4-37,8<sup>0</sup>С. Жалобы, предъявляемые пациентами, суммированы в таблице 8.

Патологическая секреция одного или более гормонов по данным анализов крови отмечена в 27 (71%) случаях. При этом, клинические синдромы, ассоциированные с гиперсекрецией гормонов отмечены у 17 (45%) пациентов, в том числе синдром Кушинга у 10 (26%) пациентов.

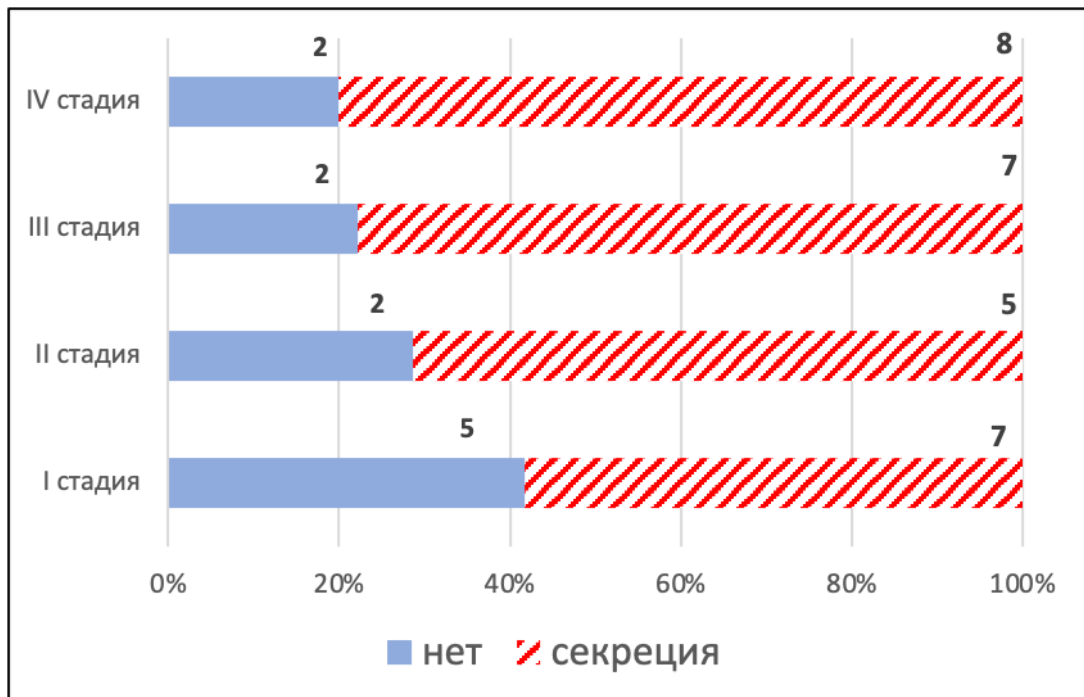
**Таблица 8** - Жалобы, предъявляемые пациентами с АКР, и изменения, выявленные при физикальном осмотре

<b>Жалобы</b>	<b>Число пациентов с жалобами (n)</b>	<b>%</b>
Всего анализируемых пациентов, n=38.		
Боль в животе	9	24%
Головная боль	7	18%
Неврологические нарушения	2	5%
Гипертензия артериальная	6	16%
Мышечная слабость	4	11%
Наличие образования в животе	3	8%
Повышение температуры	2	5%
Быстрый набор веса	8	21%
Стрии на коже	8	21%
Изменение половых органов	4	11%
Гинекомастия	1	3%

## 2.4 Распределение пациентов в зависимости от распространенности процесса и характеристика групп

### 2.4.1 Группа пациентов с локализованным и местно-распространённым АКР

В эту группу отнесены 28 пациентов (15 девочек, 13 мальчиков) с I, II и III стадиями АКР. Средний возраст пациентов составил 47,8 (6-216) месяца. Возраст 21 (75%) больного был  $\leq 4$  лет (48 мес.) на момент диагноза. В исследование включено 12 (43%) пациентов с I стадией, 7 (25%) со второй стадией и у 9 (32%) пациентов диагностирована III стадия АКР. Объем опухоли при первичном обследовании в среднем составил 175,2 (3,0-1539) см<sup>3</sup>, а средний максимальный размер опухоли по длинику — 6,4 (2,2-17) см. В 19 (68%) случаях имела место патологическая секреция одного и более гормонов (Рисунок 2).



**Рисунок 2** - Частота гиперсекреции гормонов согласно лабораторным данным у пациентов в исследовании

Клинические синдромы, ассоциированные с гиперсекрецией гормонов отмечены у 11 (39%) пациентов, в том числе синдром Кушинга у 6 (21%) пациентов (Таблица 9). Чаще отмечалась изолированная секреция кортизола и

дигидроэпиандростерона (ДГЭА) и их комбинация в 3 (11%), 4 (14%) и 3 (11%) случаев соответственно.

Повышение уровней ДГЭА+альдостерона и ДГЭА+кортизола+тестостерона отмечено в 2 (7%) в каждом случае. Кроме того, зарегистрировано по одному (3%) случаю секреции ДГЭА-С+андростендиона, ДГЭА+альдостерона, андростендиона+тестостерона, тестостерон+альдостерона и ДГЭА+кортизола+альдостерона+тестостерона, соответственно.

**Таблица 9** - Гормональный секреторный профиль пациентов (n=27) с гиперсекрецией гормонов и клинические симптомы, связанные с гиперсекрецией

Показатели/группы	Стадии				Всего
	I	II	III	IV	
Всего пациентов	7 (26%)	5 (18%)	7 (26%)	8 (30%)	27
Кортизол	1 (14%)	-	2 (29%)	2 (25%)	5 (19%)
Дигидроэпиандростерон (ДГЭА)	1 (14%)	1 (20%)	2 (29%)		4 (15%)
ДГЭА, тестостерон	2 (30%)	-	1 (14%)	3 (39%)	6 (22%)
ДГЭА-С, Андростендион	1 (14%)	-	-		1 (4%)
Андростендион, тестостерон	1 (14%)	-	-		1 (4%)
Тестостерон, альдостерон	1 (14%)	-	-	1 (12%)	2 (7%)
Кортизол, ДГЭА	-	1 (20%)			1 (4%)
ДГЭА, альдостерон	-	1 (20%)	1 (14%)		2 (7%)
ДГЭА, кортизол, тестостерон	-	2 (40%)	-	1 (12%)	3 (11%)
ДГЭА, кортизол, альдостерон, тестостерон	-	-	1 (14%)	1 (12%)	2 (7%)
Наличие связанных с секрецией симптомов/синдромов,					
синдром Кушинга	3 (43%)	4 (80%)	4 (57%)	6 (75%)	17 (63%)
вирилизация	-	3	3	3	9 (53%)
гипертензия (АГ)	2	1	-	1	4 (24%)
Кушинг+вирилизация	1	-	1	-	2 (11%)
АГ+ожирение	-	-	-	1	1 (6%)
t-тест	<i>Достоверной разницы между подгруппами пациентов не выявлено.</i>				

Группы пациентов с I, II и III не отличались достоверно по возрасту, половому составу, частоте повышенной секреции гормонов и возникновения симптомов, связанными с ними (Таблица 7). Статистически значимы различия между группами пациентов с локализованным и местно-распространённым АКР выявлены при анализе объема первичной опухоли и среднего максимального размера опухоли по длиннику. Так средний объем опухоли при первичном обследовании у пациентов с I стадией составил 35,7 (3,0-73) см против 6,9 (5,4-8,1) и 8,9 (6,2-17) см при II и III стадиях соответственно (I vs II,  $p=0,003$ , I vs III,  $p=0,06$ , II vs III,  $p=0,16$  соответственно). Максимальный размер опухоли по длиннику у пациентов с I стадией составил 4,2 (2,2-5,5) см<sup>3</sup> против 136,9 (72-225) и 391 (56-1539) см<sup>3</sup> при II и III стадиях соответственно (I vs II,  $p=0,001$ , I vs III,  $p=0,003$ , II vs III,  $p=0,12$ , соответственно).

#### **2.4.2 Группа пациентов с диссеминированным АКР**

В эту группу вошли 10 пациентов (5 девочек, 5 мальчиков) с IV стадией АКР. Средний возраст пациентов составил 70 (18-181) мес. или 5,8 (1,5-15,1) лет, в 6 (60%) случаях возраст больных составил  $\leq 4$  лет ( $\leq 48$  мес.) на момент диагноза. В 5 (50%) случаях наблюдались изолированные легочные метастазы (1 пациент- 2 метастаза правое легкое, 4 пациента- двустороннее поражение), в 2 (20%) случаях диагностированы метастазы в обоих легких и печени. Множественные метастазы в печень наблюдались у одного пациента. Еще два пациента имели опухолевое поражение обоих легких и костей, а также печени, брюшины и забрюшинных лимфоузлов соответственно.

Объем опухоли при первичном обследовании в среднем составил 525,2 (105-1376) см<sup>3</sup>, а средний максимальный размер опухоли по длиннику — 9,8 (5,9-14,6) см. По этим показателям группа пациентов с диссеминированным АКР IV стадии достоверно отличалась от группы пациентов локализованным и местно-распространенным АКР (стадии I, II, III vs IV,  $p=0,054$  и I, II, III vs IV,  $p=0,013$ , соответственно).



В 8 (80%) случаев имела место патологическая секреция одного и более гормонов (рисунок 2). Клинические синдромы, ассоциированные с гиперсекрецией гормонов, наблюдались у 6 (60%) пациентов, в том числе синдром Кушинга у 4 (40%) пациентов (таблица 9). Чаще отмечалась изолированная секреция кортизола и комбинация ДГЭА+кортизол в 2 (25%) и 3 (39%) случаев соответственно. Также зарегистрировано по одному (12%) случаю секреции тестостерона+альдостерона, ДГЭА+кортизола+тестостерона и ДГЭА+кортизола+альдостерона+тестостерона соответственно. Группы пациентов с АКР IV стадии по частоте патологической секреции гормонов и клиническим проявлениям не отличалась достоверно от группы пациентов с АКР I-III стадий ( $p>0,05$ ).

## **2.5 Терапия пациентов с АКР**

Все 38 больных были прооперированы на первом этапе. Целью операции было максимально радикальное удаление первичной опухоли для предупреждения развития локального рецидива. В связи с неполным представлением данных при первичном патоморфологическом исследовании, в 5 (50%) случаях производился подробный пересмотр имеющихся гистологических препаратов, включая маркированные парафиновые блоки. Иммуногистохимически определялся уровень Ki-67, связанный с агрессивным течением и неблагоприятным прогнозом АКР. В процессе выполнения диссертации выборочно определялось наличие мутации в генах TP53, IGF-2 с целью установления корреляций с прогнозом заболевания. Учитывая ретроспективный характер работы, после анализа медицинской документации пациента и включения его в исследование согласно критериям, совместно с патоморфологом проводилась работа по отбору архивного патоморфологического материала пригодного для проведения исследования. Выделение нуклеиновых кислот из парафиновых срезов проводилось с помощью набора PureLink FFPE Total RNA Isolation Kit (Thermo Fisher Scientific) по протоколу производителя. Выделение РНК проводилось с помощью ДНКазы I (Thermo Fisher Scientific), количественная оценка проводилась с использованием Qubit RNA BR Assay Kit (Thermo Fisher Scientific). ПЦР в режиме реального времени проводилась на приборе «CFX96 Real-Time PCR. Detection System» (Bio-

Rad Laboratories, Hercules, CA), с использованием стандартного протокола производителя. Подбор праймеров осуществлялся с помощью геномного браузера Ensembl ([www.ensembl.org](http://www.ensembl.org)). Оценка результатов проводилась по наличию специфичной кривой амплификации, с последующим секвенированием по Сэнгеру продукта ПЦР.

В случае микроскопически или макроскопически нерадикальной операции у пациентов с местно-распространенным АКР (III стадия) и во всех случаях у пациентов с диссеминированным АКР (IV стадия) проводилась терапия митотаном в послеоперационном периоде согласно с контролем уровня препарата. Все пациенты с IV стадией АКР получили химиотерапию 1 линии в послеоперационном периоде по схеме цисплатин, доксорубицин, этопозид (EDP-M). При прогрессировании опухоли в ряде случаев проводилась вторая линия лекарственной терапии. Трое пациентов получили химиотерапию EDP перед операцией с целью сокращения размеров первичной опухоли и последующего проведения оперативного вмешательства. В двух случаях речь шла о пациентах с IV стадией и в одном случае о пациенте с III стадией с объемом первичной опухоли 735 см<sup>3</sup>.

Пациентам с гормональными нарушениями глюкокортикоидного и минералокортикоидного обмена проводилась коррекция симптомов в до- и послеоперационном периоде по согласованию с специалистом-эндокринологом. В послеоперационном периоде особое внимание уделялось предотвращению развития острой надпочечниковой недостаточности, особенно у больных с синдромом Кушинга.

Число пациентов с АКР, включенных в данное исследование, является репрезентативным, учитывая низкую частоту данного вида рака у детей, распределение пациентов по возрасту, полу, стадиям полностью коррелирует с проведенными ранее популяционными и клиническими исследованиями. Длительность наблюдения за пациентами в данном исследовании позволяет рассчитать пятилетнюю выживаемость и делает полученные данные репрезентативными.

### ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

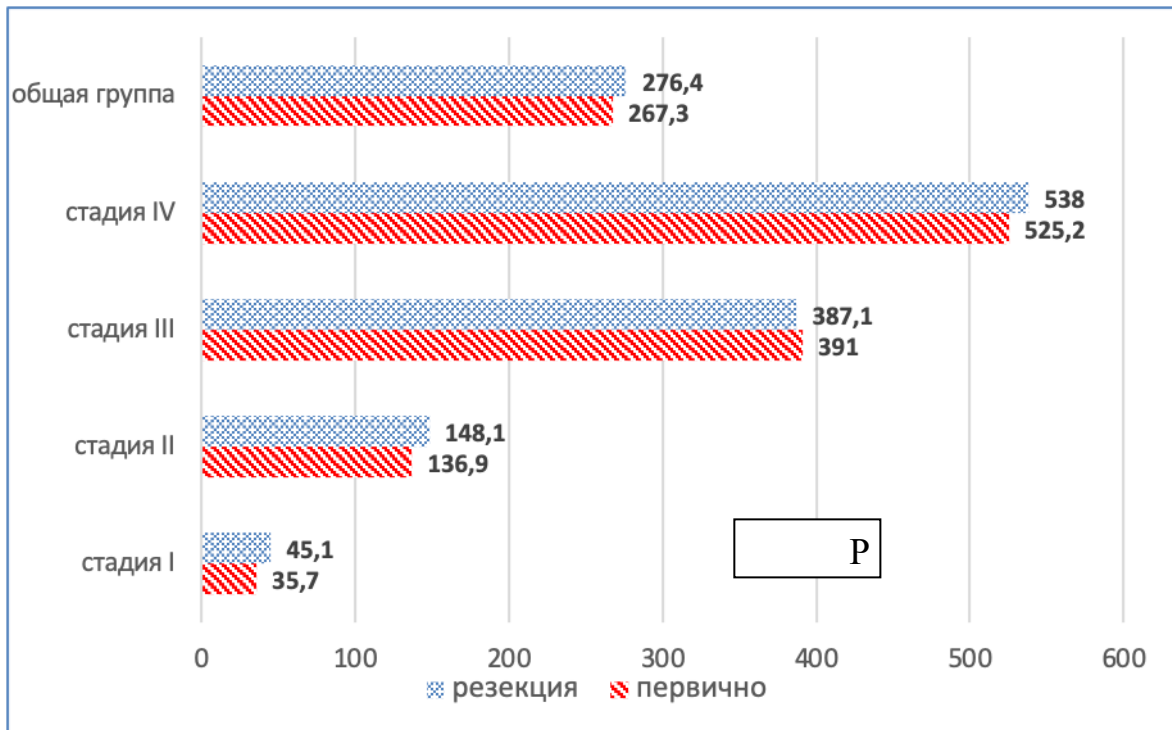
В рамках исследования проанализированы результаты лечения 38 пациентов с АКР. Представлены результаты, как по группе в целом, так и, учитывая разные подходы к лечению и прогноз заболевания, по группам в зависимости от распространенности опухолевого процесса.

#### 3.1 Общая группа пациентов с АКР

Все пациенты, вошедшие в исследование, были прооперированы. Средний период от момента обнаружения опухоли надпочечника до момента операции составил 4,5 (1-11) мес. Отсрочка оперативного лечения может быть объяснена как трудностями дифференциальной диагностики новообразований надпочечников у детей, необходимостью подготовки к операции в связи с наличием гормональных нарушений, так и субъективными причинами. В 3 случаях проведена предоперационная ХТ в объеме 1 курса EDP у пациента с III стадией и 2 и 3 курсов EDP у пациентов с IV стадией, соответственно.

В 34 (90%) случаях была проведена лапаротомия и в 4 (10%) операция была выполнена лапароскопически. Все лапароскопические вмешательства были выполнены в группе больных с I стадией АКР. Проведение оперативного вмешательства через лапаротомный доступ планировалась и проводилась всем пациентам с опухолями более 5 см по максимальному длиннику, независимо от стадии с подозрением на поражение регионарных лимфоузлов и/или подтвержденным врастанием опухоли в соседние органы. Средний объем удаленной опухоли составил 276,4 (3,6-1608) см<sup>3</sup> и статистически значимо не отличался от объема опухоли, рассчитанного по данным радиологических исследований при первичной диагностике (средний объем 267,3 см<sup>3</sup>,  $p > 0,05$ ) (Рисунок 3). Средний размер опухоли по максимальному длиннику составил 7,4 (2,2-17) см. Средний вес удаленной опухоли по результатам анализа 30 наблюдений составил 332,7 (48-1420) гр. Результаты представлены в таблице 10. Выявлена статистически значимая разница в объеме и массе удаленной опухоли в группе пациентов с I по сравнению с другими стадиями АКР. Отмечалось

закономерное наблюдение в пользу меньшей массы и объема первичной удаленной опухоли в группе пациентов с локализованным и местно-распространенным АКР по сравнению с пациентами с IV стадией.



**Рисунок 3** - Сравнительные данные по объему среднему опухоли при первичной диагностике и после хирургической резекции

Согласно данным послеоперационного обследования и гистологическим заключениям макроскопически полная резекция первичной опухоли произведена в 34 случаях (89%), а микроскопически полная в 28 (74%) случаях. В 4 (11%) случаях операция была проведена в объеме макроскопически неполной резекции (R2). Резекция в объеме R2 проведена у 2 пациентов с III стадией и у 2 пациентов с IV стадией АКР в связи с инвазией опухоли в соседние органы и сосуды, а также распространением по брюшине в одном случае (Таблица 10). Подробно эти случаи рассмотрены в соответствующих разделах при анализе по группам в зависимости от распространенности опухолевого процесса.

**Таблица 10** - Операционные вмешательства у пациентов с АКР по стадиям и результаты оперативных вмешательств

Показатели/ группы	Стадии				Всего
	I	II	III	IV	
Всего пациентов	12 (32%)	7 (18%)	9 (24%)	10 (26%)	38
Отсрочка от диагноза до операции, мес.	4,4 (2-8)	4,0 (1-7)	4,0 (2-6)	5,3 (3-11)	4,5 (1-11)
Доступ лапаротомия	8	7	9	10	34 (90%)
лапароскопия	4	-	-	-	4 (10%)
Резекция, полная					
макроскопическая	12 (100%)	7 (100%)	7 (78%)	8 (80%)	34 (89%)
микроскопическая	12 (100%)	7 (100%)	4 (44%)	5 (50%)	28 (74%)
неполная	-		2 (22%)	2 (20%)	4 (11%)
Объем удаленной опухоли, (средний, см <sup>3</sup> )*	45,1 (3,6-143)	148,1 (75-253)	387,1 (93-1608)	538 (112-1397)	276,4 (3,6-1608)
Вес удаленной опухоли, (средний, гр.)*	70,4 (44-95)	208,8 (116-390)	390,3 (154-710)	647,9 (119-1420)	332,7 (48-1420)
t-тест	* <i>-I vs II, p=0,001, I vs III,-p=0,04, II vs III, p=0,18, I, II, III vs IV, p=0,06</i> ** <i>- I vs II, p=0,02, I vs III,-p=0,01, II vs III, p=0,09, I, II, III vs IV, p=0,06</i>				

При гистологическом исследовании в 14 (37%) случаях наблюдалось распространение за пределы псевдокапсулы опухоли и/или метастазов в регионарные лимфатические узлы. Транскапсулярная инвазия в прилежащую жировую ткань и распространение за пределы псевдокапсулы опухоли наблюдалось исключительно у пациентов с III и IV стадиями АКР (Таблица 11). Инвазия в окружающие органы имело место в 14 случаях. В 6 случаях имело место врастание в ткань печени, в 7 случаях почки, в 2 случаях имелось вторичное поражение брюшины и в 8 случаях поражение регионарных

лимфатических узлов. Выход за пределы псевдокапсулы опухоли диагностирован в 10 случаях и инвазия в нижнюю полую вену в 1 случае. В 4 гистологических препаратах отмечена венозная микроинвазия опухоли.

Средний показатель индекса Ki-67 составил 14 (1,0-45,0) со значительной вариабельностью данного показателя в зависимости от стадии опухолевого процесса. Показатели индекса Ki-67 при III и IV стадиях АКР были статистически значимо выше, чем у пациентов с локализованными стадиями и составили 18,9 (8,0-45,0) и 21,9 (6,0-42,0), соответственно (I vs III,  $-p=0,03$ , II vs III,  $p=0,04$ , I, II, III vs IV,  $p=0,02$ ).

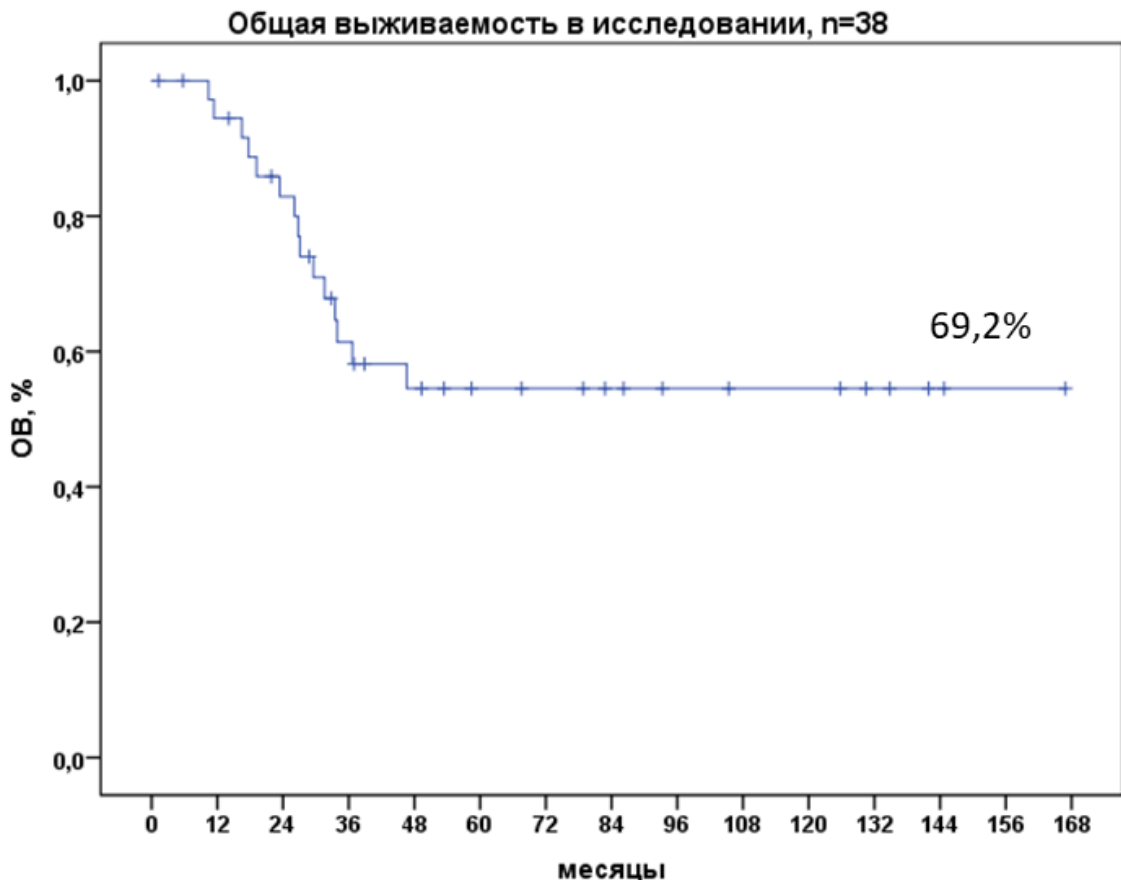
**Таблица 11** - Результаты гистологического исследования удаленной первичной опухоли

Показатели/группы	Стадии				Всего
	I	II	III	IV	
Всего пациентов	12 (32%)	7 (18%)	9 (24%)	10 (26%)	38
Резекция, Полная макроскопическая	12 (100%)	7 (100%)	7 (78%)	8 (80%)	34 (89%)
Микроскопическая	12 (100%)	7 (100%)	4 (44%)	5 (50%)	28 (74%)
неполная	-	-	2 (22%)	2 (20%)	4 (11%)
Транскапсулярная инвазия в прилежащую жировую ткань	-	-	7 (78%)	7 (70%)	14 (37%)
Распространенность в окружающие органы#	-	-	9 (100%)	5 (50%)	14 (37%)
печень			3	3	6
брюшина			1	1	2
почка			4	3	7
забрюшинные л/узлы			5	3	8
Инвазия в НПВ	-	-	1 (11%)	-	12
Венозная инвазия	-	-	2 (22%)	2 (20%)	4
Выход за пределы капсулы	-	-	4 (44%)	6 (60%)	10
Ki67 (%), среднее*	5,5 (1-20)	7,8 (2-17)	18,9* (8-45)	21,9* (6-42)	14,0 (1-45)
t-тест	*- I vs II, $p=0,95$ , I vs III, $-p=0,03$ , II vs III, $p=0,04$ , I, II, III vs IV, $p=0,02$				

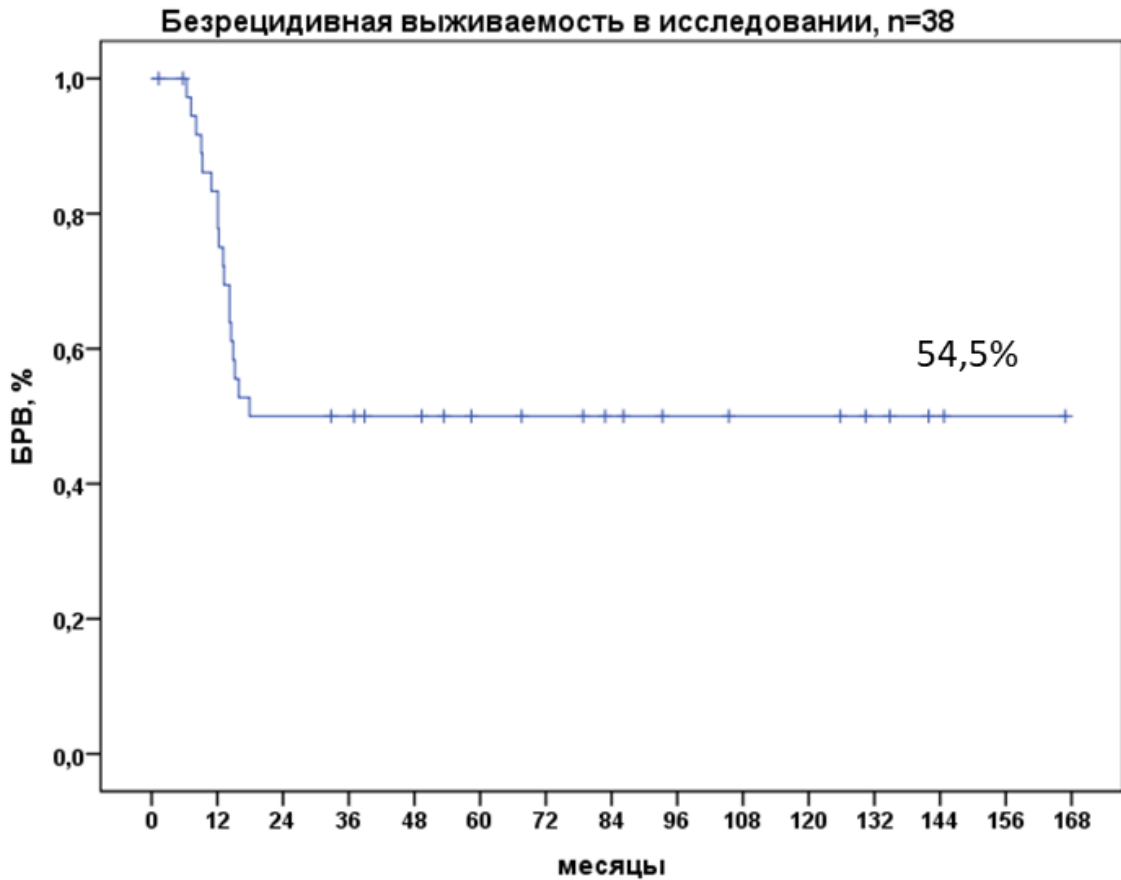
# — врастание возможно одновременно в 2 и более органов

На момент проведения анализа данных 23 (61%) из 38 пациентов живы, из них с 20 пациентов без прогрессирования процесса при среднем сроке наблюдения  $89,6 \pm 12,9$  мес. Три пациента (1 с III стадией, 2 с IV стадией) живы с активной опухолью в сроки 21,9, 14,1 и 28,8 мес. от момента первичного диагноза соответственно. Умерло от прогрессирования заболевания 15 (39%) пациентов, из них со II стадией 2 пациента, с III стадией 5 пациентов и с IV стадией АКР 8 пациентов. Срок развития рецидива у пациентов с локализованными стадиями составил  $13,5$  (9,3-15,9) мес. и  $9,1$  (4,3-11,9) мес. от момента постановки диагноза и оперативного вмешательства, соответственно.

Пятилетняя общая (ОВ) и безрецидивная (БРВ) выживаемости в общей группе больных с АКР I-IV стадий составили 69,2% и 54,5% при средних сроках наблюдения  $119,7 \pm 13,9$  и  $103,1 \pm 12,3$  мес. соответственно (Рисунки 4 и 5).



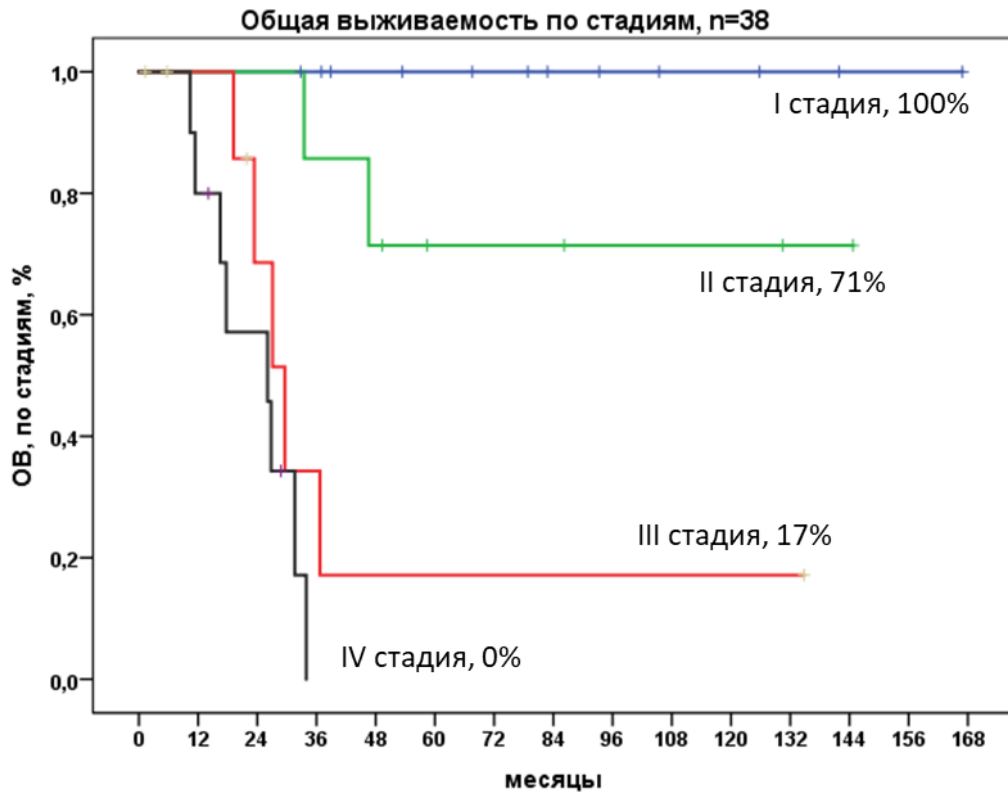
**Рисунок 4** - Пятилетняя общая выживаемость в общей группе пациентов с АКР I-IV стадий



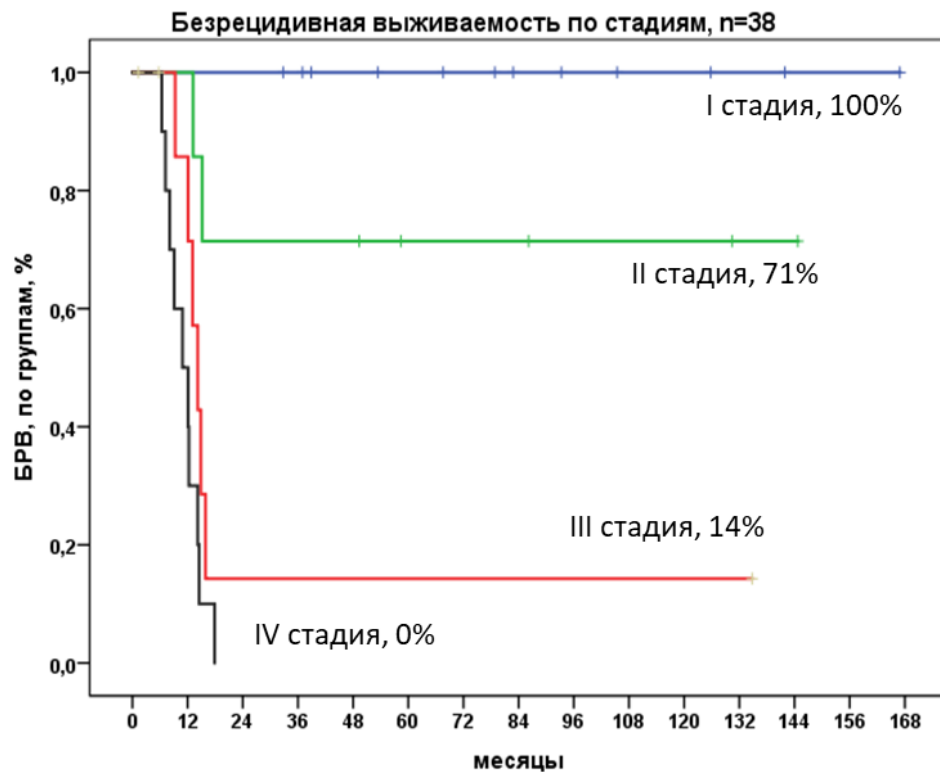
**Рисунок 5** - Пятилетняя безрецидивная выживаемость в общей группе пациентов с АКР I-IV стадий

Пятилетняя ОВ и БРВ существенно различалась в зависимости от стадии процесса и составили 100%, 71%, 17% и 0%, и 100%, 71%, 14% и 0% для больных с I, II, III и IV стадиями соответственно. Разница в ОВ и БРВ достигла статистически значимых значений между группами пациентов I и III стадий ( $p=0,004$  и  $p=0,01$  соответственно), а также наблюдался очевидный тренд пациентов со II по сравнению с III стадией ( $p=0,08$  и  $p=0,05$  соответственно). Разница в пятилетней ОВ и БРВ между I и II не достигла значимого значения ( $p=0,6$  и  $p=0,7$  соответственно). Данные представлены на рисунках 6 и 7.





**Рисунок 6** - Пятилетняя общая выживаемость в общей группе пациентов с АКР I-IV стадий по стадиям процесса



**Рисунок 7** - Пятилетняя безрецидивная выживаемость в общей группе пациентов с АКР I-IV стадий по стадиям процесса

### 3.2 Влияние клинических и биологических факторов на результаты лечения

Был проведен анализ факторов, достоверное влияние которых на выживаемость были обозначены в предыдущих исследованиях. Это возраст пациентов, наличие синдрома Кушинга, уровень экспрессии Ki-67. Влияние радикальности резекции на результаты лечения изучалась отдельно для пациентов с локализованными и генерализованными опухолями и отражена в соответствующих разделах диссертации. Не проводилось сравнения с построением кривых выживаемости для общей и безрецидивной выживаемости с объемом и размером по длиннику первичной опухоли в связи с тем, что данные показатели были первично учтены при распределении пациентов по стадиям заболевания (Таблица 12).

**Таблица 12** - Влияние факторов на безрецидивную пятилетнюю выживаемость — однофакторный регрессионный анализ (n=38)

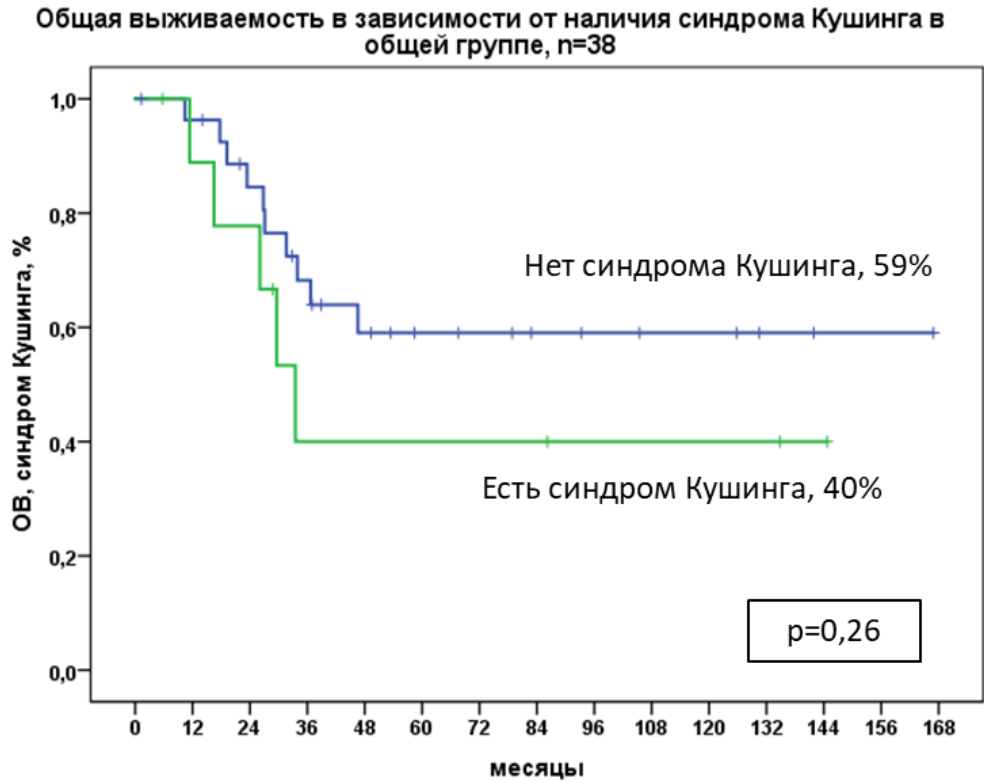
Фактор	Коэффициент	p
Возраст $\leq 4$ лет против $>4$ лет	0,126	0,28
Отсрочка от диагноза до операции $>4$ мес	0,306	0,8
Стадия (Локализованная/ Диссеминированная)	<b>-0,722</b>	<b>&lt;0,0001</b>
Объем опухоли $\leq 200$ см <sup>3</sup>	<b>-0,418</b>	<b>0,006</b>
Секретирующая опухоль (кортизол и/или ДГЭА)	0,281	0,56
Наличие синдрома Кушинга	0,112	0,15
Микроскопически полная резекция (R0) против R1/R2 при I-III стадиях	<b>-0,829</b>	<b>&lt;0,0001</b>
Микроскопически полная резекция (R0) против R1/R2 при IV стадии	<b>-0,256</b>	<b>0,03</b>
Инвазия опухоли за пределы псевдокапсулы и/или в окружающие ткани	<b>-0,285</b>	<b>0,02</b>
Количество курсов EDP-M $\geq 2$ при IV стадии	<b>-0,279</b>	<b>0,02</b>
Уровень Ki-67 $<15$ против $\geq 15$	<b>-0,804</b>	<b>&lt;0,0001</b>
TP53	0,301	0,6
IGF-2	<b>-0,716</b>	<b>0,0009</b>
Прочие генетические аномалии	0,422	0,9

При проведении однофакторного анализа выявлено достоверное влияние на пятилетнюю безрецидивную выживаемость следующих факторов: стадии процесса при установлении диагноза (локализованная против диссеминированной), объема первичной опухоли ( $\leq 200 \text{ см}^3$ ), что соответствует I стадии АКР по классификации IPACTR/COG, выполнение микроскопически полной резекции при I-III стадиях АКР у детей, отсутствие инвазии опухоли в окружающие ткани/органы и распространения за пределы псевдокапсулы, проведение послеоперационной химиотерапии по схеме EDP-M в объеме  $\geq 2$  у пациентов с диссеминированным АКР, уровень экспрессии Ki-67 $<15$ , наличие мутаций в гене IGF-2. При IV стадии АКР микроскопически полная резекция первичной опухоли явилась значимым фактором, обуславливающим достоверное снижение частоты и риска локальных рецидивов.

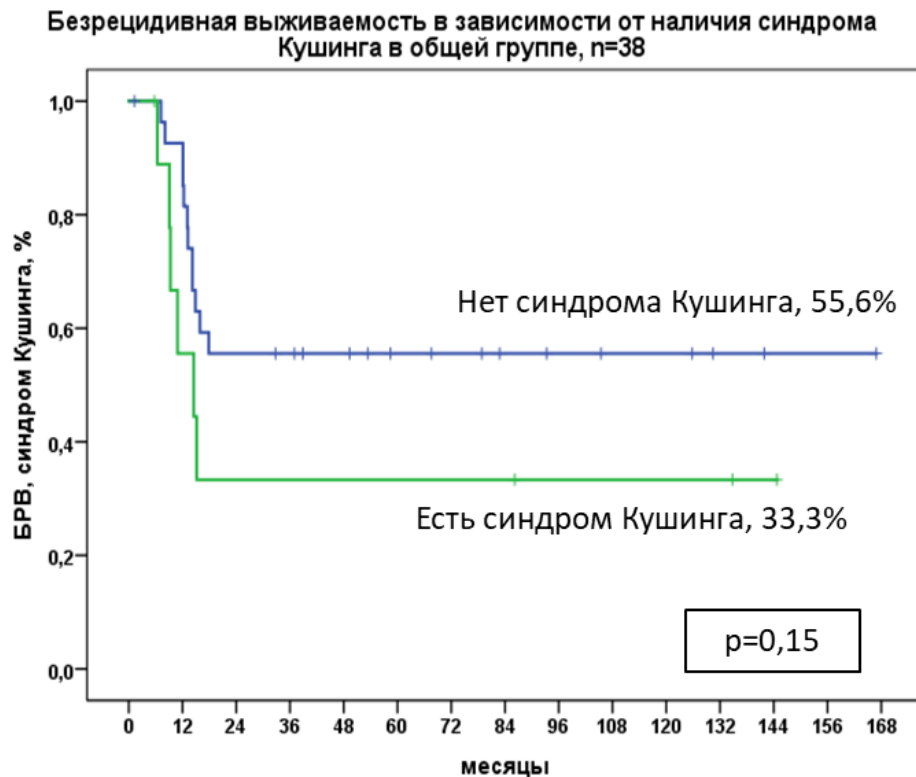
Статистически значимые влияния вышеуказанных факторов подтверждено при анализе пятилетней выживаемости с построением графиков по методу Kaplan-Meier.

Общая и безрецидивная пятилетняя выживаемость при наличии клинического синдрома Кушинга составила 40% и 33,3% при средних сроках наблюдения  $72,3 \pm 4,8$  мес. и  $55,5 \pm 5,4$  мес. против 59% и 55,6% при средних сроках наблюдения  $110 \pm 14$  мес. и  $98,5 \pm 12,7$  мес., соответственно ( $p=0,26$  и  $p=0,15$  соответственно) (Рисунки 8 и 9).

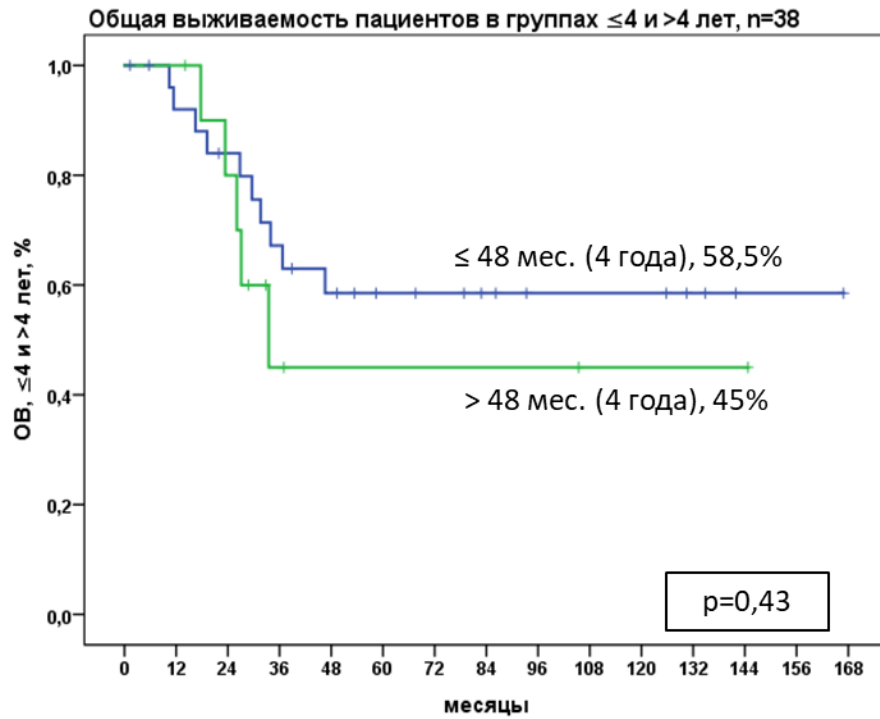
При анализе общей и безрецидивной пятилетней выживаемости в зависимости от возраста она составила 58,5% и 56% в группе больных в возрасте  $\leq 48$  мес. (4 года) при средних сроках наблюдения  $108,7 \pm 14,2$  мес. и  $98,8 \pm 15,4$  мес. против 45% и 36,4% при средних сроках наблюдения  $79,6 \pm 7,5$  мес. и  $60,5 \pm 1,7$  мес. соответственно ( $p=0,43$  и  $p=0,28$ , соответственно) (Рисунки 10 и 11).



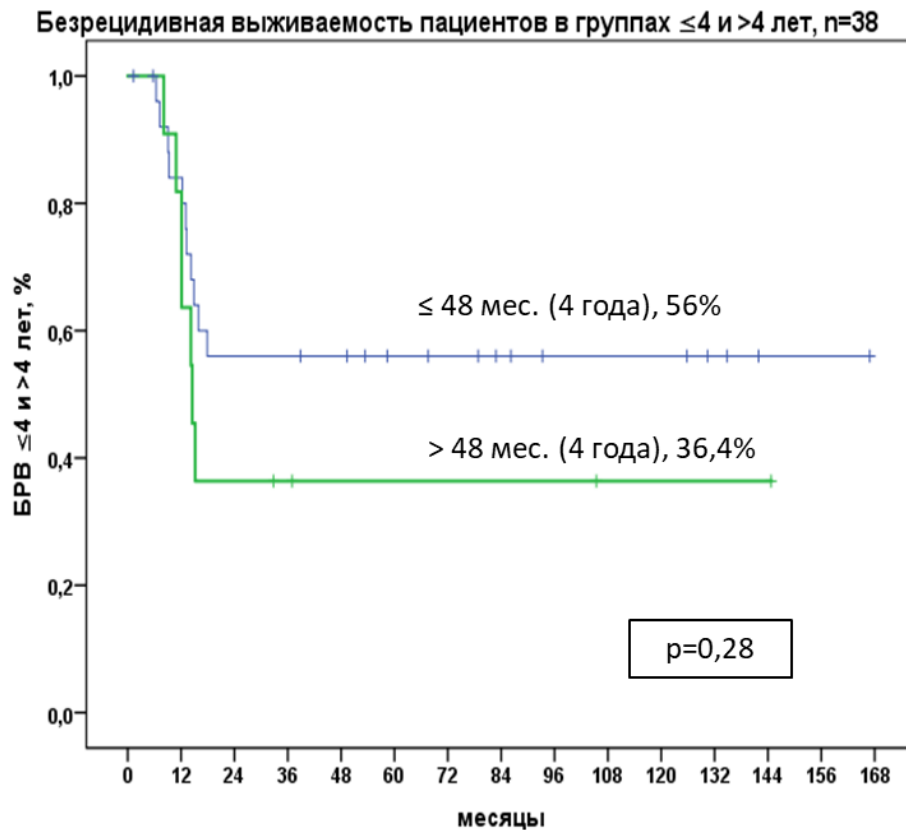
**Рисунок 8** - Пятилетняя общая выживаемость в общей группе пациентов в зависимости от наличия клинического синдрома Кушинга



**Рисунок 9** - Пятилетняя общая выживаемость в общей группе пациентов в зависимости от наличия клинического синдрома Кушинга

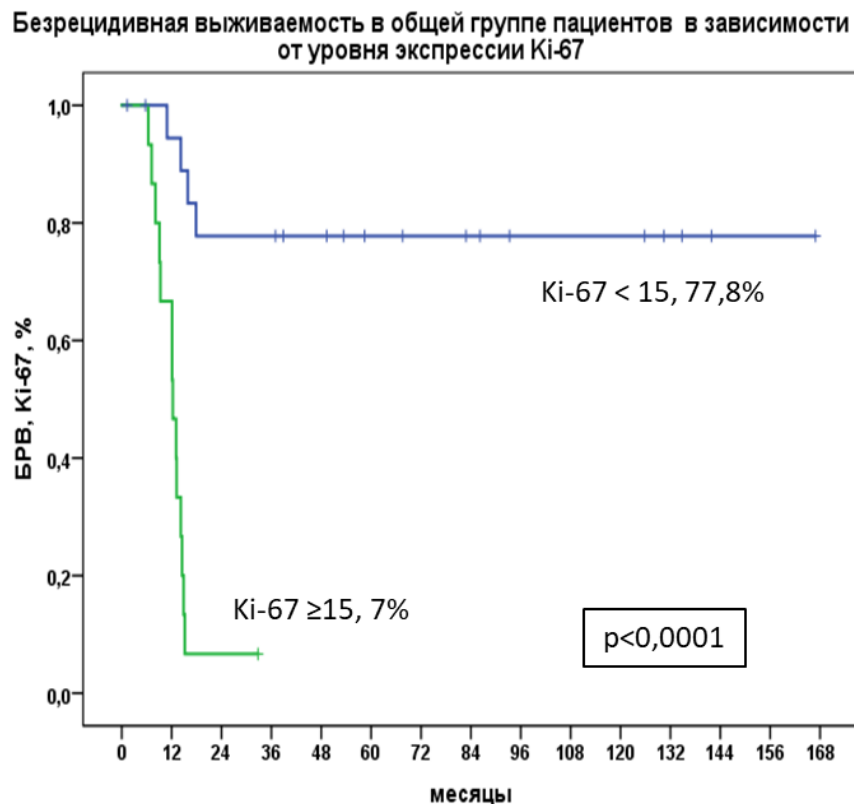


**Рисунок 10** - Пятилетняя общая выживаемость в общей группе пациентов в зависимости от возраста ( $\leq 48$  мес. (4 года) против  $>48$  мес. (4года))



**Рисунок 11** - Пятилетняя безрецидивная выживаемость в общей группе пациентов в зависимости от возраста ( $\leq 48$  мес. (4 года) против  $>48$  мес. (4года))

В анализ влияния уровня индекса Ki-67 было включено 35 пациентов. Безрецидивная пятилетняя выживаемость была ниже в группе пациентов с высоким индексом Ki-67. При наличии индекса Ki-67 < 15 (n=19 пациентов) БРВ составила 77,8% против 7% у больных с Ki-67 ≥ 15 (n=16 пациентов) при среднем сроке наблюдения 133,1±14,9 мес. и 13,0±1,8 мес. соответственно (p<0,0001) (Рисунок 12). Следует отметить, что в группе с высокой экспрессией Ki-67 81% пациентов имели III и IV стадию АКР, тогда как в группе с низкой экспрессией Ki-67 только 21% пациентов имели местно-распространённую или диссеминированную опухоль.



**Рисунок 12** - Пятилетняя безрецидивная выживаемость в общей группе пациентов в зависимости от уровня индекса Ki-67

### 3.3 Группа пациентов с I-III стадиями АКР

Средняя период от момента обнаружения опухоли надпочечника до момента операции составил 4,2 (1-8) мес. и незначительно варьировал в зависимости от стадии процесса. Так у больных с I стадией он составил 4,4 (2-8) мес., II стадией 4,0 (1-7) мес. и III стадией 4,0 (2-6) мес. соответственно. Только один пациент с большой первичной опухолью (11x10,8x11,9 см) с прорастанием в почку получил на дооперационном этапе один курс химиотерапии по схеме цисплатин 80 мг/м<sup>2</sup>/курс, доксорубин 40 мг/м<sup>2</sup>/курс, этопозид 300 мг/м<sup>2</sup>/курс.

В 24 (86%) случаях была проведена лапаротомия и в 4 (14%) операция была выполнена лапароскопически. При решении вопроса об операционном доступе основными критериями являлись небольшой размер опухоли и подтвержденное несколькими перекрестными радиологическими исследованиями отсутствие признаков прорастания опухоли в соседние органы. Средний объем опухоли в этой группе составил 22,9 (3,6-46) см<sup>3</sup>, а средний максимальный размер по длиннику 3,4 (2,2-4,6) см. против 99 (16-253) см<sup>3</sup> и 5,7 (3,5-8,1) см в группе пациентов с локализованными опухолями I-II стадии, подвергшихся лапаротомии, соответственно. Различия были статистически достоверны (p=0,002). Лапаротомия проводилась всем пациентам с III стадией АКР (n=9, 32%), с подозрением на поражение регионарных лимфоузлов и/или подтвержденным врастанием опухоли в соседние органы.

Согласно данным послеоперационного обследования и гистологическим заключениям макроскопически полная резекция первичной опухоли произведена в 26 случаях (93%), а микроскопически полная в 23 (82%) случаях. При этом у пациентов с I и II стадиями опухоль была радикально (R0) удалена в 100% (n=12), а у пациентов с III стадией в 44% (n=4). При этом макроскопически радикально (R1) удалось удалить опухоль в 78% (n=7) случаев при III стадии заболевания. В этой группе у трех больных проведена региональная лимфаденэктомия, в одном случае краевая резекция печени и в одном случае нефрэктомия. В 2 случаях (7%) у пациентов с III стадией с инвазией опухоли в окружающие органы и ткани была проведена резекция опухоли в объеме R2.

Средний объем удаленной опухоли составил 183,0 (3,6-1608) см<sup>3</sup>. Объем удаленной опухоли статистически значимо отличался при I стадии по сравнению с II и III стадиями и составил 45,1 (3,6-143) см<sup>3</sup> против 148,1 (75-253) см<sup>3</sup> и 387,1 (93-1608) см<sup>3</sup> соответственно (p=0,001 и p=0,04 соответственно). Разница в объеме опухоли между пациентами II и III стадиями не была статистически значимой (p=0,18). Также масса опухоли у пациентов с I стадией был меньше, чем при II и III стадиях, и составил 70,4 (44-95) грамм против 208,8 (116-390) и 390,3 (154-710) грамм соответственно (p=0,02 и p=0,01 соответственно). Хотя разница в весе опухоли при II и III стадиях не достигла значимых значений, наблюдался тренд в пользу меньшего веса опухоли при менее продвинутой стадии болезни (p=0,09).

При гистологическом исследовании при I и II стадиях не наблюдалось распространения за пределы псевдокапсулы опухоли и/или метастазов в регионарные лимфатические узлы. При III стадии АКР в 78% случаев имела место транскансулярная инвазия в прилежащую жировую ткань, в 44% опухоль выходила за пределы псевдокапсулы, в 22% имела место венозная инвазия и в 1 (11%) случае опухоль интимно подрастала к адвентицию нижней полой вены). В 100% случаев опухоль обнаружено распространение опухоли в окружающие органы. Так в пяти случаях отмечалось поражение регионарных лимфатических узлов, в четырех случаях почки, в трех случаях врастание в печень и в одном поражение брюшины. Показатели индекса Ki-67 в тканях АКР у пациентов I и II стадий был достоверно ниже, чем при III стадии опухолевого процесса, и составил 5,5 (1,0-20,0) и 7,8 (2,0-17,0) против 18,9 (8,0-45,0) соответственно (I против III, p=0,03, II против III, p=0,04, I против II, p=0,95).

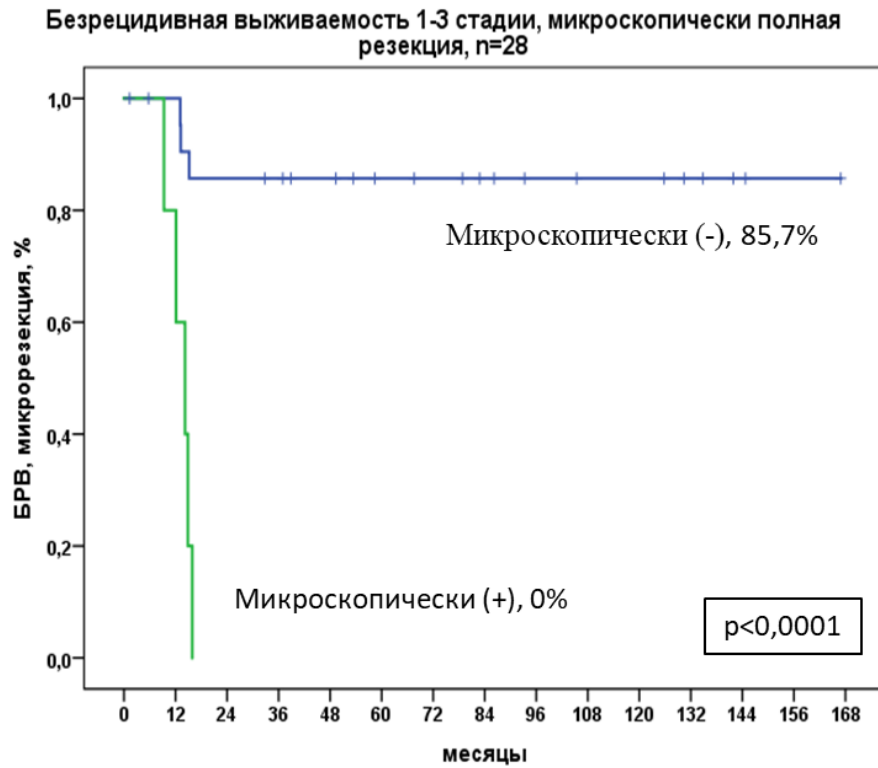
На момент анализа 21 (75%) из 28 пациентов живы, из них 1 пациент с III стадией, жив с опухолью после локального рецидива с прогрессированием через 11,9 мес. после оперативного лечения (21,9 мес. после постановки диагноза). В остальных 7 случаях развился рецидив заболевания, послуживший причиной смерти больных. У трех из них развился локальный рецидив с последующей диссеминацией, у одного метастатический и у трех комбинированный рецидив.



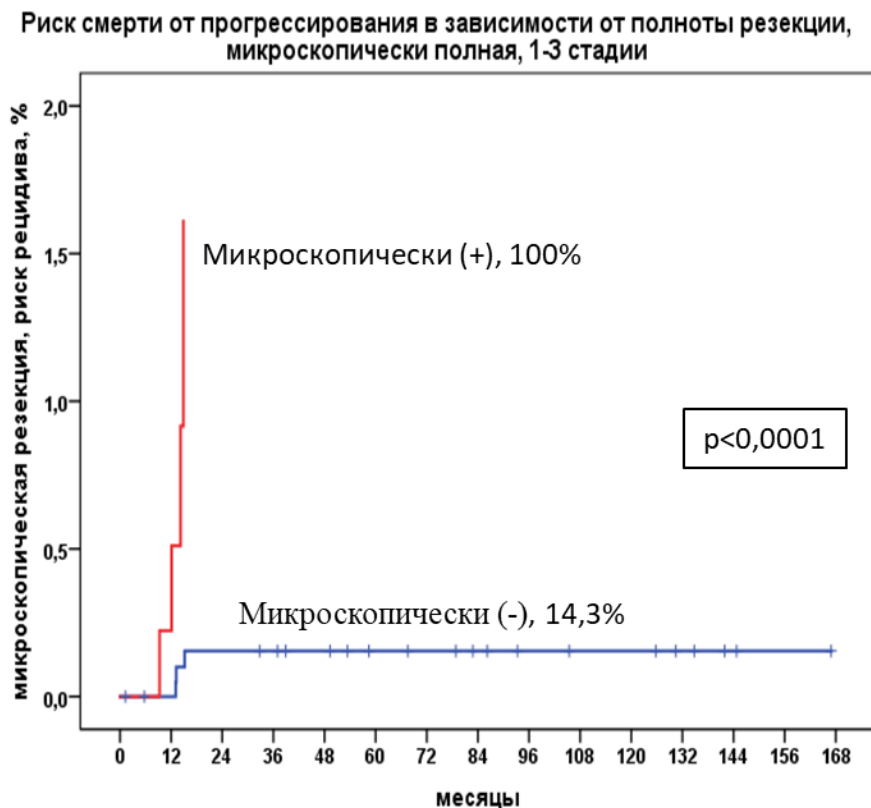
Срок развития рецидива составил 13,5 (9,3-15,9) мес. и 9,1 (4,3-11,9) мес. от момента постановки диагноза и оперативного вмешательства соответственно. Рецидивы развились у двух пациентов со II стадией (1-локальный в регионарных лимфатических узлах с дальнейшей диссеминацией и 1- метастатический) и у шести пациентов с III стадией АКР (3- локальных в т.ч. в лимфатических узлах и 3- комбинированных).

Пятилетняя ОВ и БРВ составили в общей группе больных с АКР I-III стадий 71% и 69% при средних сроках наблюдения  $127,6 \pm 12,6$  и  $119,7 \pm 13,9$  мес. соответственно. Пятилетняя ОВ и БРВ существенно различалась в зависимости от стадии процесса и составила 100%, 71,4% и 17,1%, и 100%, 71,4% и 14,3% для больных с I, II и III стадиями соответственно. Разница в ОВ и БРВ достигла статистически значимых значений между группами пациентов I и III стадий ( $p=0,004$  и  $p=0,01$ , соответственно), а также наблюдался очевидный тренд пациентов со II по сравнению с III стадией ( $p=0,08$  и  $p=0,05$ , соответственно). Разница в пятилетней ОВ и БРВ между I и II не достигла значимого значения ( $p=0,6$  и  $p=0,7$ , соответственно). Данные представлены на рисунках 6 и 7.

Проведенный анализ пятилетней БРВ от объема хирургической резекции демонстрирует корреляцию с микроскопически полным (R0) удалением первичной опухоли и результатами лечения. При радикальном удалении опухоли пятилетняя БРВ составила 86% против 0% у пациентов с R1 или R2 резекциями при среднем сроке наблюдения ( $p<0,0001$ ). Рецидив заболевания в первые 2 и 5 лет от операции был идентичен и составил 14,3% в группе с резекцией R0 против 100% в группе R1/R2 (Рисунки 13 и 14).

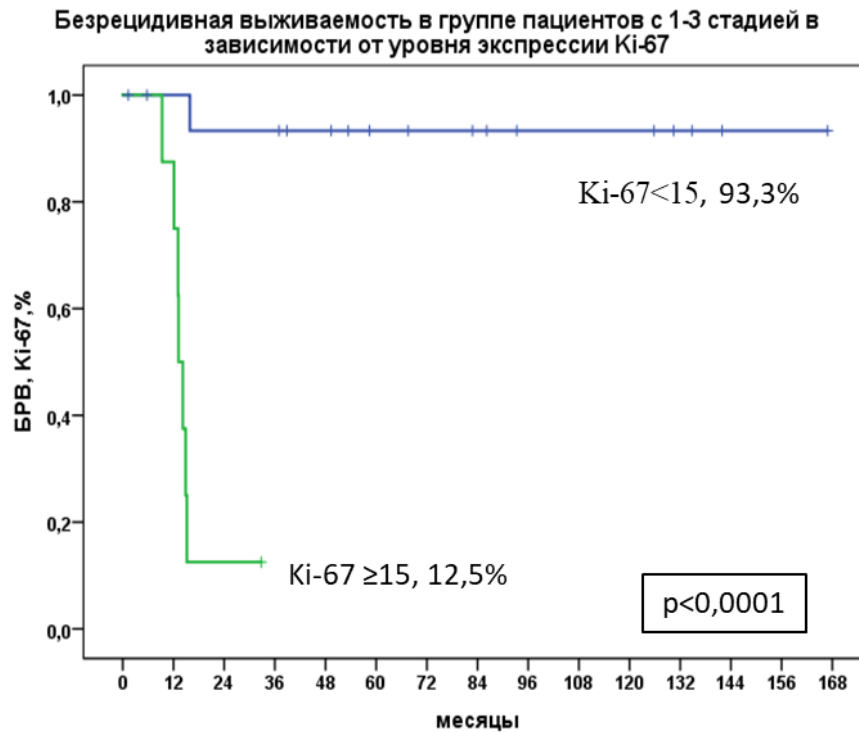


**Рисунок 13** - Пятилетняя безрецидивная выживаемость в группе пациентов с I-III стадиями АКР в зависимости объема хирургической резекции



**Рисунок 14** - Рецидив заболевания в первые 2 и 5 лет от операции среди пациентов с I-III стадиями АКР в зависимости от полноты резекции

Уровень экспрессии Ki-67 также оказал статистически значимое влияние на выживаемость пациентов с локализованными и местнораспространенными формами АКР. Так при уровне экспрессии Ki-67  $<15$  пятилетняя БРВ составила 93,3% против 12,5% в группе пациентов с экспрессией Ki-67  $\geq 15$  при среднем сроке наблюдения  $156,8 \pm 9,7$  мес. против  $15,6 \pm 2,3$  мес., соответственно ( $p < 0,0001$ ). Данные представлены на рисунке 15.



**Рисунок 15** - Пятилетняя безрецидивная выживаемость в группе пациентов с I-III стадиями АКР в зависимости объема хирургической резекции

Наличие клинического синдрома Кушинга и возраст пациентов не оказали достоверного влияния на исходы локализованного и местнораспространенного АКР, хотя тенденция к более высокой как ОВ, так и БРВ имела место. Так при наличии признаков эндогенного гиперкортицизма пятилетняя ОВ и БРВ составили 60% против 74% и 71% в группе пациентов без клинических проявлений ( $p=0,3$  и  $p=0,6$ , соответственно). Для пациентов в возрасте до 4 лет включительно пятилетняя ОВ составила 78% против 54% в группе более старших детей ( $p=0,18$ ), а БРВ 74% против 57% ( $p=0,4$ ).

### 3.4 Группа пациентов с IV стадией АКР

Средний период от момента обнаружения опухоли надпочечника до момента операции составил 5,3 (3-11) мес. Двое пациентов на предоперационном этапе получили 2 и 3 курса химиотерапии EDP с целью сокращения объема опухоли и интервал от диагноза до операции составил 10 и 11 мес., соответственно.

Во всех случаях была проведена лапаротомия с последующей адреналэктомией. Средний объем удаленной опухоли составил 538 (112-1397) см<sup>3</sup>, а средний максимальный размер по длинику 10,3 (6,2-13,9) см. В 3 случаях проведена резекция печени (S6-7, S5-7 и S4a-7 соответственно), в последнем случае в связи с распространенностью процесса также проведена расширенная регионарная лимфодиссекция. Нефрэктомия с регионарной лимфодиссекцией произведена у одного пациента с изолированным метастатическим поражением легких (Таблица 13). У одного больного с метастазами в правом легком проведена торакотомия с удалением двух опухолевых очагов спустя 2 месяца после удаления первичной опухоли и одного курса химиотерапии по схеме EDP-M на фоне стабилизации процесса.

Согласно данным послеоперационного обследования и гистологическим заключениям макроскопически полная резекция первичной опухоли произведена у 8 пациентов (80%), а микроскопически полная у половины больных (50%). Не удалось провести макроскопически радикальную операцию у двух больных с большими первичными размерами опухоли (13x12,5x12,7 и 13,8x13,9x13,5 см), несмотря на расширенный характер оперативного вмешательства, включающего не только адреналэктомию, но и лимфаденэктомию в обоих случаях, а также резекцию нескольких сегментов печени в одном случае.

При гистологическом исследовании в 60% случаев выявлено распространение АКР за пределы псевдокапсулы. Инвазия в окружающие органы и ткани и/или поражение регионарных лимфатических узлов были выявлены в 5 (50%) случаях. Вращение в ткань печени обнаруживалось в 3 случаях, почки в 3 случаях и поражение регионарных лимфатических узлов в 3 случаях. В одном

случае отмечалось поражение брюшины. У двух пациентов обнаружена инвазия опухолью венозных сосудов. Показатель индекса Ki-67 в тканях удаленного первичного АКР составил 21,9 (6,0-42,0).

Все пациенты в послеоперационном периоде получили терапию митотаном по стандартным схемам. Восемь (80%) из 10 пациентов получили химиотерапию по схеме EDP-M. В 2-х случаях химиотерапия не проводилась в связи с неудовлетворительным соматическим статусом пациентов, связанным с быстрым прогрессированием метастазов в легких и возникновением локального рецидива в срок 3,4 и 7,1 мес. после первичной операции. Пациенты в послеоперационном периоде получили от 1 до 4 курсов EDP-M. У одного пациента химиотерапия после 1-го курса была прекращена в связи с развившейся тяжелой пневмонией и сепсисом на фоне длительной гипоплазии кроветворения 4 степени. Двум больным в связи с прогрессированием процесса на фоне лечения была проведена вторая линия терапии, включающая в одном случае 1 курс гемцитабина-паклитаксела и в одном случае 1 курс карбоплатина-эпирубицина.

Проявления токсичности митотана наблюдались у 4 (40%) пациентов и потребовали коррекции доз препарата, а так же назначения сопроводительной терапии и назначения гидрокортизона под контролем уровней АКТГ и кортизола. У 2 пациентов наблюдалось развитие надпочечниковой недостаточности (у одного с тяжелой диареей), у одного — неврологическая симптоматика в виде нарушения координации и атаксии, и в одном случае отмечено быстрое повышение трансаминаз > 5-7 нормальных значений в сочетании с миалгией и мышечными фасцикуляциями.

Таблица 13 - Объем операции и результаты хирургического лечения пациентов с IV стадией

№	Размер опухоли (см) / Объем, см <sup>3</sup>	Метастазы	Резекция		Объем операции	Ki -67 (%)	Рец. лок.	БРИ от операции	Исходы
			Макро	Микро					
1	11x8x6 274	Легкие LR	да	да	АЭ, резекция S6-7 печени	25	нет	-	Умер, ПЗ, 26,1 мес.
2	16x14x12 1397	Легкие LR, печень	да	да	АЭ, резекция S5-7 печени	12	нет	-	<b>Жив</b> , ПЗ, 28,1 мес.
3	6,1x6x5,9 112	Печень	да	да	АЭ	32	нет	-	Умер, ПЗ, 17,7 мес.
4	6,5x6,5x7 154	Легкие R, печень	да	да	АЭ	10	нет	-	Умер, ПЗ, 31,6 мес.
5	7,2x7,2x7,5 202	Легкие R, плевра	да	нет	АЭ, Торакотомия справа, удаление 2 метастазов, 2 мес. после 1 операции,	17	да	7,3	Умер, ПЗ, 33,9 мес.
6	13x12,5x12,7 1076	Легкие LR, кости	нет	нет	АЭ, резекция S4a, 5, 6, 7 печени, ЛАЭ	6	да	7,9	Умер, ПЗ, 26,8 мес.
7	6,2x6,0x6,0 116	Легкие LR	да	нет	АЭ	30	да	3,4	Умер, ПЗ, 11,4 мес.
8	13,8x13,9x13,5 1347	Легкие LR	нет	нет	АЭ, ЛАЭ	15	да	7,1	<b>Жив</b> , ПЗ, 14,1 мес.
9	9,1x9,0x9,6 409	Легкие LR	да	нет	АЭ, нефрэктомия, ЛАЭ	42	да	3,1	Умер, ПЗ, 16,5 мес.
10	7,9x8,6x8,3 293	Печень, брюшина, л/у забрюшинные	да	да	АЭ	30	да	4,2	Умер, ПЗ, 10,4 мес.

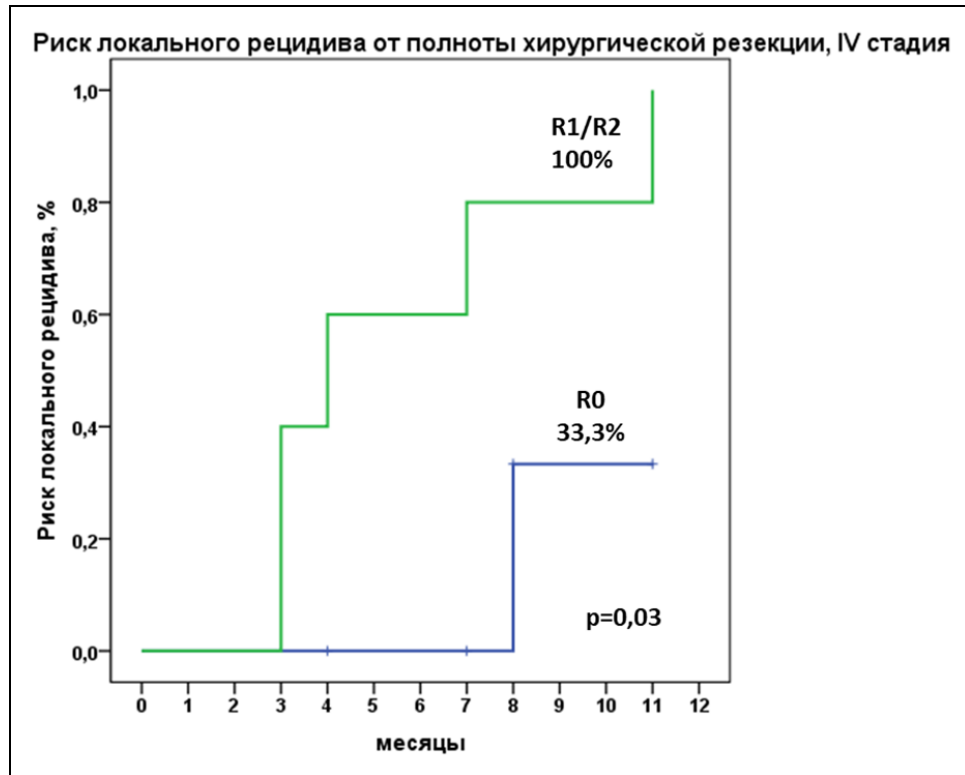
АЭ-адреналэктомия, ЛАЭ- лимфаденэктомия, L -левое легкое, R- правое легкое, Рец. лок- локальный рецидив,

БРИ-безрецидивный интервал, ПЗ- прогрессирование заболевания.

Гормональная активность опухоли была диагностирована у 8 (80%) пациентов по данным лабораторных исследований. В 6 (60%) случаях имели место клинические проявления избыточной секреции гормонов, в 4 из них развился синдром Кушинга. Чаще всего отмечалась секреция дигидроэпиандростерона (ДГЭА) в комбинации с тестостероном (39%) и кортизола (25%). Также выявлено по одному случаю (12%) секреции тестостерона в комбинации с альдостероном, ДГЭА в комбинации с кортизолом и тестостероном, и кортизолом, тестостероном и альдостероном, соответственно.

На момент анализа 2 (20%) из 10 пациентов живы с признаками прогрессирования заболевания в срок 14,1 и 28,8 мес. В остальных 8 случаях АКР прогрессировал и/или развился рецидив заболевания, что послужило причиной смерти больных. Средний срок наблюдения составил 21,8 (10,4-33,9) мес., а средний срок до прогрессирования от момента диагноза 11,3 (6,4-17,9) мес. Проведение химиотерапии в комбинации с митотаном не оказало влияния на неблагоприятный прогноз заболевания, однако положительно сказалось на продолжительности жизни пациентов. В группе больных (n=7), получивших 2 и более курсов EDP-M продолжительность жизни от постановки диагноза составила 24,9 (10,4-33,9) мес. против 14,4 (11,4-17,7) мес. в группе больных (n=3), не получивших химиотерапии или получивших 1 курс EDP-M (p=0,02).

Анализ частоты локальных рецидивов в зависимости от радикальности операции показал, что локальный рецидив развился у 1 (20%) из 5 пациентов, которым была проведена гистологически подтвержденная микроскопически радикальная резекция первичной опухоли, против 100% в группе больных с резекцией R1/R2 (p=0,03). Риск развития локального рецидива в первые 8 мес. от операции составил 33,3% и 100%, соответственно (Рисунок 16). Общая 2-х и 5-летняя выживаемость в нашем исследовании составила 57,1% и 0% соответственно, что не позволило оценить влияние таких факторов, как возраст больных, наличие эндогенного гиперкортицизма, уровень экспрессии Ki-67 отдельно в данной группе пациентов.



**Рисунок 16** - Риск развития локального рецидива от радикальности операции (R0 против R1/R2)

### 3.5 Влияние молекулярно-генетических факторов на результаты лечения и прогноз

Молекулярно-генетический анализ был проведен на основании анализа 18 пригодных образцов от 18 (64%) из 28 пациентов с АКР I-III стадий. Учитывая неблагоприятный прогноз АКР IV стадии и ОВ-0%, полученную в данном исследовании, анализ молекулярно-генетических факторов не проводился в группе пациентов с диссеминированными опухолями. Выборка может считаться репрезентативной, т.к. характеристики пациентов в данной группе статистически значимо не отличаются от характеристик пациентов в общей группе, объединяющей всех больных с I-III стадиями (Таблица 14). Достоверная ОВ и БРВ, рассчитанная для пациентов данной группы, также не отличается от общей группы пациентов (данные представлены в соответствующем разделе).

Исследованию были доступны образцы от 6 (33%) пациентов с I стадией, 5 (28%) пациентов со II и 7 (39%) пациентов с III стадиями АКР. Средний возраст

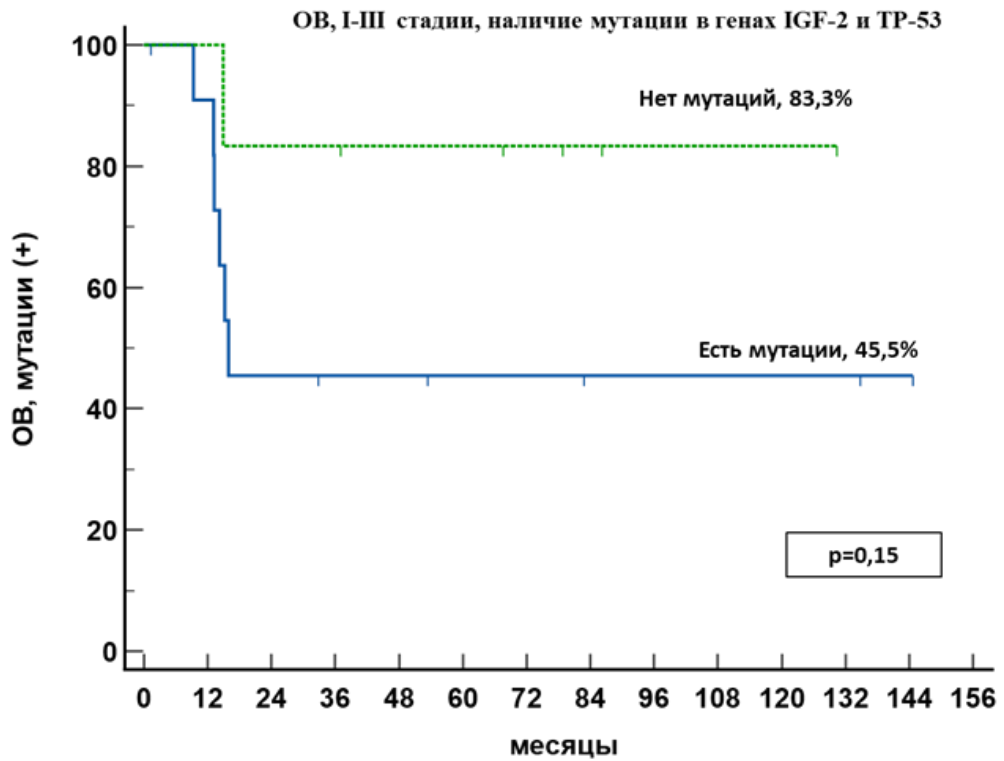


пациентов 61,6 (12-216) мес. Средний объем удаленной опухоли составил 222 (3,6-1608) см<sup>3</sup>, максимальный средний размер по длиннику 6,8 (2,2-17) см, средний вес удаленной опухоли 230 (48-710) гр. У 5 (28%) пациентов наблюдался клинический синдром Кушинга. Микроскопически полная резекция (R0) проведена у 13 (72%) больных, резекция R1 и R2 у 16 (89%) и 2 (11%) соответственно. Среднее значение индекса Ki-67 составило 12,1 (1-45) и в 7 (39%) случаев индекс Ki-67 был  $\geq 15$ .

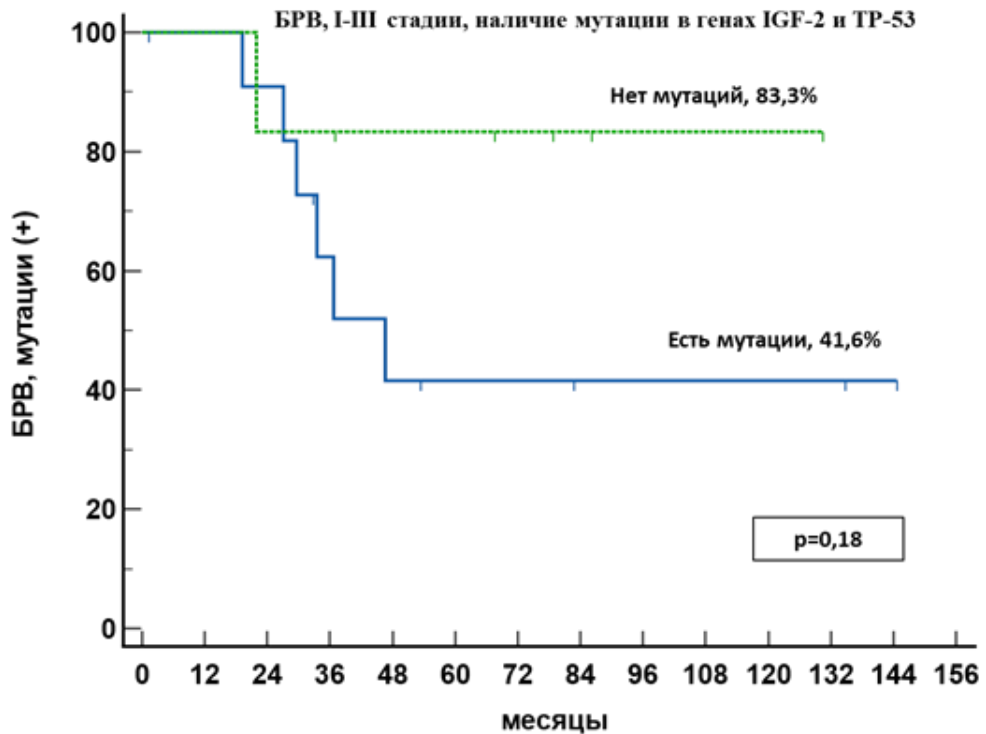
В 12 (67%) были выявлены мутации в генах TP-53 и IGF-2 и их комбинации. Мутация в гене TP-53 присутствовала у 8 пациентов, в гене IGF-2 у 8 пациентов и комбинация TP-53+IGF-2 в у 4 пациентов. В 6 (33%) образцах мутации выявлены не были или были выявлены разнообразные изменения в генах. Подробно данные по подгруппам представлены в таблице 14. Следует отметить, что в группе пациентов с изменениями в генах TP-53 и IGF-2 отмечено большее число пациентов с III стадией опухоли (6 (50%) против 1 (17%)), достоверно больший максимальный размер опухоли по длиннику (7,9 против 5 см,  $p=0,02$ ) и достоверно большее значение индекса Ki-67 (14,2 против 2,8,  $p=0,006$ ).

Пятилетняя общая и безрецидивная выживаемость в общей группе анализируемых пациентов ( $n=18$ ) составила 56,6% и 58,8% при среднем сроке наблюдения  $95,2\pm 14,2$  и  $90,7\pm 15,6$  мес., соответственно, что не отличается от показателей среди 28 пациентов с I-III стадиями, включенных в диссертацию (71% и 79%,  $p=0,6$  и  $p=0,54$ , соответственно).

Пятилетняя ОВ и БРВ в группах пациентов с наличием мутаций в исследуемых генах TP-53 и/или IGF-2 составили 45,5% и 41,6% при средних сроках наблюдения  $79,2\pm 17,5$  и  $73,1\pm 11,9$  мес. против 83,3% и 83,3% в группе без мутаций в вышеуказанных генах при среднем сроке наблюдения  $112,4\pm 16,5$  и  $111,2\pm 17,6$  мес., соответственно ( $p=0,15$  и  $p=0,18$ , соответственно) (Рисунки 17 и 18).



**Рисунок 17** - Пятилетняя ОВ у пациентов с I-III стадиями при наличии мутаций в генах TP-53 и IGF-2



**Рисунок 18** - Пятилетняя БРВ у пациентов с I-III стадиями при наличии мутаций в генах TP-53 и IGF-2

Таким образом, сам по себе факт наличия мутационных изменений в генах опухоли не оказал влияние на прогноз заболевания. Однако, нами выделена группа пациентов, выживаемость у которых была статистически значимо ниже при наличии некоторых конкретных геномных изменений и/или их комбинаций. Так, если мутации в генах TP-53 и IGF-2 были выявлены совместно в пределах одной и той же опухоли, то это статистически значимо негативно сказывалось на показателях выживаемости.

Поскольку на столь небольшом клиническом материале невозможно достоверно оценить влияние всего выявленного спектра генетических аномалий, в работе уделено внимание анализу мутаций в генах, которые традиционно считаются значимыми в патогенезе АКР и оказывают влияние на исход заболевания. Выделено 4 подгруппы на базе мутаций в генах TP-53 и IGF-2. Первая подгруппа (группа TP-53) — в клетках присутствует изолированная мутация в гене TP-53, без мутаций в гене IGF-2. Допускается наличие изменений в других генах. Вторая подгруппа (группа IGF-2) — в клетках присутствует изолированная мутация в гене IGF-2, без мутаций в гене TP-53. Допускается наличие изменений в других генах. Третья подгруппа (группа TP-53+IGF-2) — в клетках присутствуют одновременно мутации в гене TP-53 и гене IGF-2. Допускается наличие изменений в других генах. Четвертая подгруппа (группа «Прочие») — отсутствуют мутации в генах TP-53 и IGF-2. Допускается наличие изменений в других генах.

В группу TP-53 вошли 4 (22%) пациента (2 (50%) с I, 1 (25%) со II и 1 (25%) с III стадией опухоли), средний возраст 67,5 (12-216) мес. Средний объем удаленной опухоли в группе составил 142,3 (36-253) см<sup>3</sup>, а индекс Ki-67 4,5 (1-8). У 2 пациентов в этой группе наблюдался синдром Кушинга.

**Таблица 14** - Характеристика пациентов с I-III стадиями, которым был выполнен молекулярно — генетический анализ

Показатели	Группа генетических исследований	Наличие мутаций в генах TP-53 и/или IGF-2		
		Есть мутации	Нет мутаций	Р
больных (М/Д)	18 (9/9)	12 (5/7)	6 (4/2)	
Возраст, средний, месяцы	61,6 (12-216)	70 (12-213)	45 (12-180)	0,6
Стадии				
I	6 (33%)	3 (25%)	3 (50%)	
II	5 (28%)	3 (25%)	2 (33%)	
III	7 (39%)	6 (50%)	1 (17%)	
Отсрочка от диагноза до операции, мес.	4,4 (1-8)	4,8 (2-8)	4 (1-6)	0,24
Объем удаленной опухоли, (средний, см <sup>3</sup> )	222 (3,6-1608)	303 (36-1608)	61 (3,6-140)	0,08
Максимальный размер опухоли (среднее, см)	6,8 (2,2-17)	7,9 (4,6-17)	5 (2,2-7,5)	<b>0,02</b>
Вес удаленной опухоли, (средний, гр.)	230 (48-710)	261,3 (61-710)	176 (48-328)	0,4
Синдром Кушинга	5 (28%)	4 (25%)	1 (17%)	0,46
Резекция, полная				
макроскопическая	16	10	6	
микроскопическая	13	8 (66,7%)	5 (83,3%)	
неполная	2	2	-	
Доступ лапаротомия	17	12	5	
лапароскопия	1	-	1	
Терапия п/операционная				
митотан	3	3	-	
EDP-M	2	2	-	
Ki67 (%), среднее $\geq 15$	12,1 (1-45) 7 (39%)	14,2 (1-45) 6 (50%)	2,8 (1-5) 1 (17%)	<b>0,006</b>
Рецидив				
Метастатический	1	6 (50%) 1 (II ст)	1 (17%) -	0,16
Локальный	4	3 (1-II, 2-III)	1 (III)	
Комбинированный	2	2 (2-III)	-	
Срок от диагноза до рецидива, мес.	13,7 (9,3-15,9)	13,9 (9,3-15,9)	13,1	
операции до рецидива, мес.	9,1 (4,3-11,2)	9,3 (4,3-11,2)	8,1	
Живы	11 (61%)	7 (58%)	4 (80%)	

В группу IGF-2 вошли 4 (22%) пациента (1 (25%) с I, 1 (25%) со II и 2 (50%) с III стадией опухоли), средний возраст 86,3 (12-156) мес. Средний объем удаленной опухоли в группе составил 193 (50-455) см<sup>3</sup>, а индекс Ki-67 22 (8-45), у 3 (75%) пациентов индекс Ki-67  $\geq 15$ . Синдром Кушинга в этой группе не наблюдался ни у одного пациента (Таблица 15).

**Таблица 15** - Характеристика пациентов в зависимости от мутированных генов и результаты лечения

Показатели/группы	Генетические мутации в генах			
	TP-53	IGF-2	TP-53+IGF-2	Прочие/ Нет
Всего пациентов	4 (22%)	4 (22%)	4 (22%)	6 (34%)
Стадии				
I	2 (50%)	1 (25%)	-	3 (50%)
II	1 (25%)	1 (25%)	1 (25%)	2 (33%)
III	1 (25%)	2 (50%)	3 (75%)	1 (17%)
Возраст, средний, месяцы	67,5 (12-216)	86,3 (12-156)	55,5 (36-108)	45,2 (12-180)
Объем удаленной опухоли, (средний, см <sup>3</sup> )	142,3 (36-253)	193 (50-455)	572,5 (93-1608)	60,7 (3,6-140,4)
Синдром Кушинга	2	-	2	1
Ki67 (%), среднее* $\geq 15$	4,5 (1-8) -	22 (8-45) 3 (75%)	16 (12-20) 3 (75%)	7,2 (1-25) 1 (17%)
Рецидив	0	2 (50%)	4 (100%)	1 (17%)
Метастатический		-	1	-
Локальный		1	2	1
Комбинированный		1	1	-
Живы	4 (100%)	2 (50%)	1 (25%)	5 (83%)

В группу IGF-2 вошли 4 (22%) пациента (1 (25%) с I, 1 (25%) со II и 2 (50%) с III стадией опухоли), средний возраст 86,3 (12-156) мес. Средний объем удаленной опухоли в группе составил 193 (50-455) см<sup>3</sup>, а индекс Ki-67 22 (8-45), у 3 (75%) пациентов индекс Ki-67  $\geq 15$ . Синдром Кушинга в этой группе не наблюдался ни у одного пациента.

В группу TP-53+IGF-2 вошли 4 (22%) пациента (1 (25%) со II и 3 (75%) с III стадией опухоли), средний возраст 55,5 (36-108) мес. Средний объем удаленной

опухоли в группе составил 572,5 (93-1608) см<sup>3</sup>, а индекс Ki-67 16 (12-20), у 3 (75%) пациентов индекс Ki-67  $\geq 15$ . У 2 пациентов в этой группе наблюдался синдром Кушинга.

В группу «Прочие» вошли 6 (34%) пациента (3 (50%) с I, 2 (33%) со II и 1 (17%) с III стадией опухоли), средний возраст 45,2 (12-180) мес. Средний объем удаленной опухоли в группе составил 60,7 (3,6-140,4) см<sup>3</sup>, а индекс Ki-67 7,2 (1-25), у 1 (17%) пациента индекс Ki-67  $\geq 15$ . У 1 пациента в этой группе наблюдался синдром Кушинга.

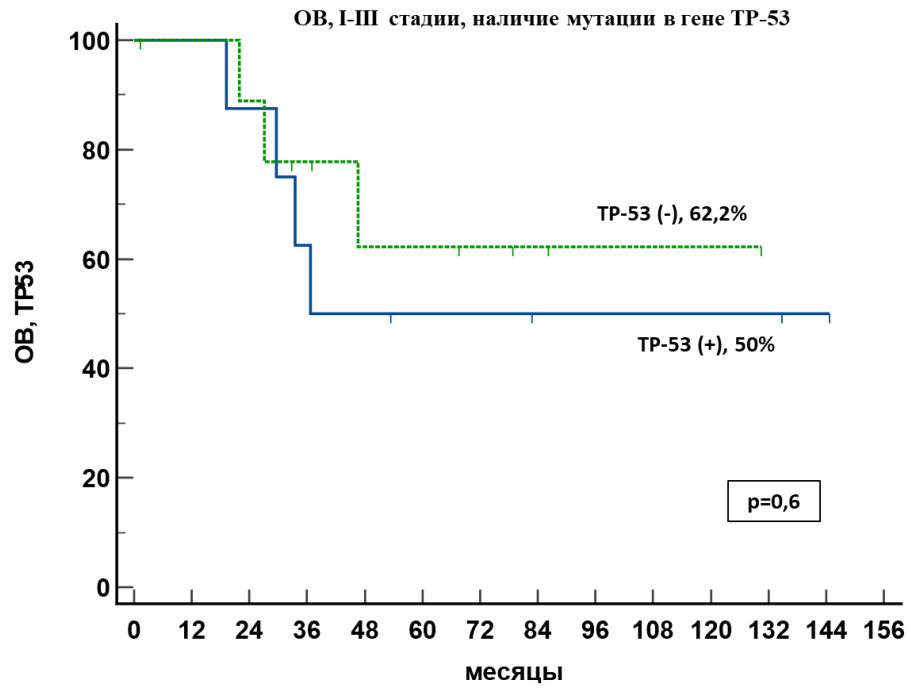
Группы были сопоставимы не отличались количеством пациентов, возрасту, наличию эндокринной патологии, средней массы и объеме удаленной опухоли, несмотря на разницу в абсолютных показателях к подгруппе TP-53+ IGF-2, длительности интервала от диагноза до операции. Имелся некоторый тренд ( $p=0,08$ ) в пользу большего размера опухоли по длиннику в подгруппе IGF-2 по сравнению с подгруппой «Прочие» и тренд в пользу большего числа микроскопически полных резекций в подгруппах TP-53 и «Прочие» по сравнению с подгруппой TP-53+ IGF-2 ( $p=0,06$  в обоих случаях). Подробно данные представлены в таблице 16. Индекс Ki-67 был достоверно выше в подгруппах IGF-2 и TP-53+ IGF-2 по сравнению с подгруппой TP-53 ( $p=0,04$  и  $p=0,002$ , соответственно). При этом различий по этому показателю между другими подгруппами не наблюдалось.

**Таблица 16** - Сравнительная оценка групп пациентов в зависимости от выявленных генетических аномалий

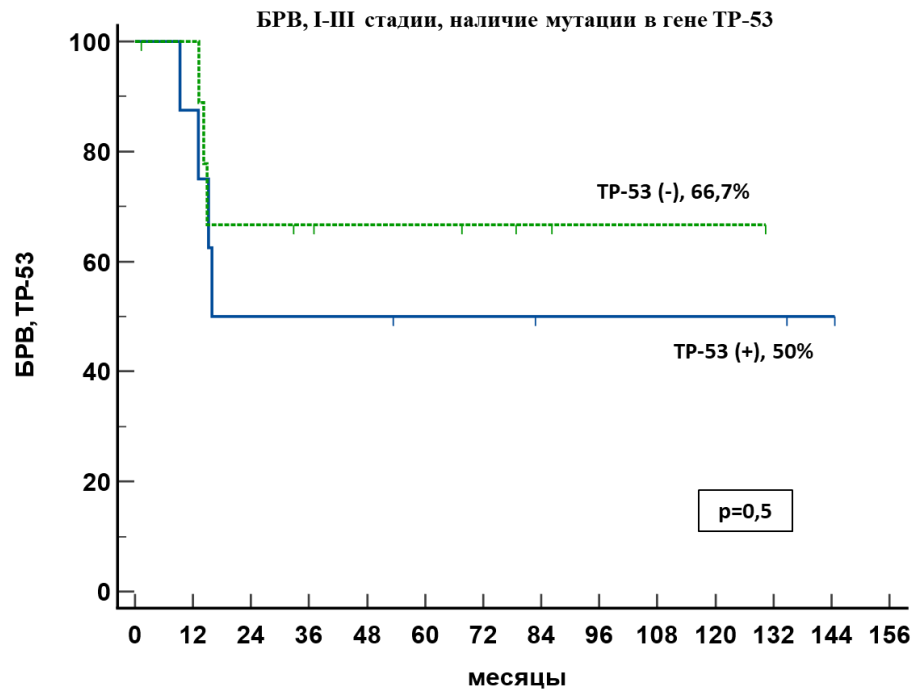
	Подгруппы в зависимости от генетических мутаций, p					
	TP53 vs. IGF2	TP53 vs. TP53+ IGF2	TP53 vs. Прочие	IGF2 vs. TP53+ IGF2	IGF2 vs. Прочие	TP53+ IGF2 vs. Прочие
Число пациентов	-	-	-	-	-	-
Возраст, средний, мес.	0,8	0,8	0,7	0,5	0,39	0,76
Средний размер по длиннику, см	0,6	0,3	0,15	0,4	0,08	0,12
Средний объем опухоли, см <sup>3</sup>	0,6	0,3	0,2	0,4	0,2	0,25
Средний вес опухоли, гр.	0,9	0,7	0,8	0,6	0,9	0,5
Средний индекс Ki-67	<b>0,04</b>	<b>0,002</b>	0,6	0,5	0,17	0,13
Интервал до операции, мес.	0,7	0,4	0,16	0,87	0,5	0,4
Микроскопически полная резекция	0,4	0,06	-	0,2	0,4	0,06

В группе TP-53 не наблюдалось рецидивов, живы без признаков болезни 4 (100%) пациентов. В группе IGF-2 наблюдалось 2 (50%) рецидивов, из них 1 локальный и 1 комбинированный с поражением легких. Живы без признаков заболевания 2 (50%) пациентов. В группе TP-53+IGF-2 наблюдалось 4 (100%) рецидивов, из них 2 локальных, 1 комбинированный и 1 метастатический с поражением легких и костей. Жив с признаками болезни на момент анализа 1 пациент с III стадией. В группе «Прочие» 1 (17%) пациент с III стадией рецидивировал в ложе удаленной опухоли и погиб от прогрессирования заболевания. Остальные 5 пациентов живы

Пятилетняя ОВ и БРВ в группе TP-53 (n=8) составила 50% и 50% при среднем сроке наблюдения 87,2±20,4 мес. и 79±23 мес., соответственно. В группах больных, где мутация в гене TP-53 отсутствовала, пятилетняя ОВ и БРВ составила 62,2% и 66,7% при среднем сроке наблюдения 94±17 мес. и 91,6±18 мес., соответственно. Разница между группами не была достоверна (p=0,6 и p=0,5, соответственно) (Рисунки 18 и 19).



**Рисунок 18** - Пятилетняя общая выживаемость у пациентов с мутацией в гене TP-53 (n=8) по сравнению с пациентами с другими мутациями (n=10)

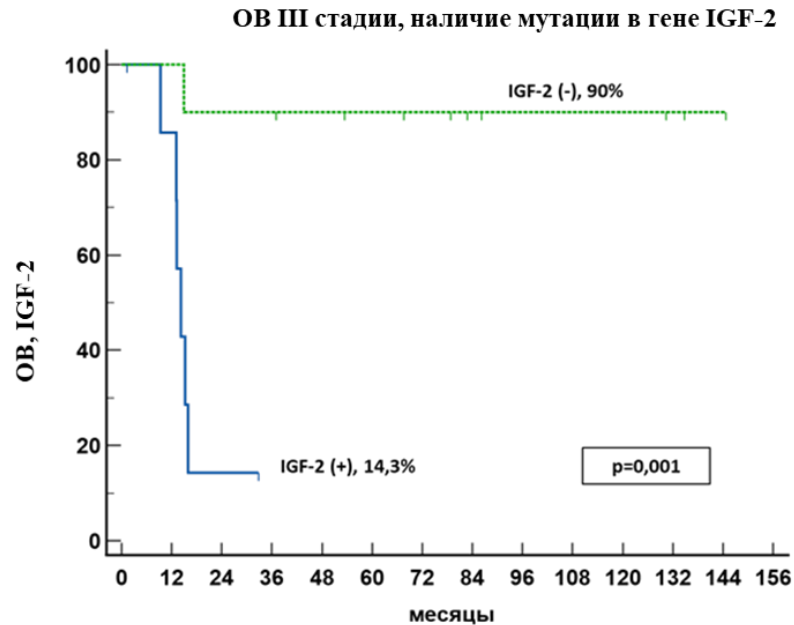


**Рисунок 19** - Пятилетняя безрецидивная выживаемость у пациентов с мутацией в гене TP-53 (n=8) по сравнению с пациентами с другими мутациями (n=10)

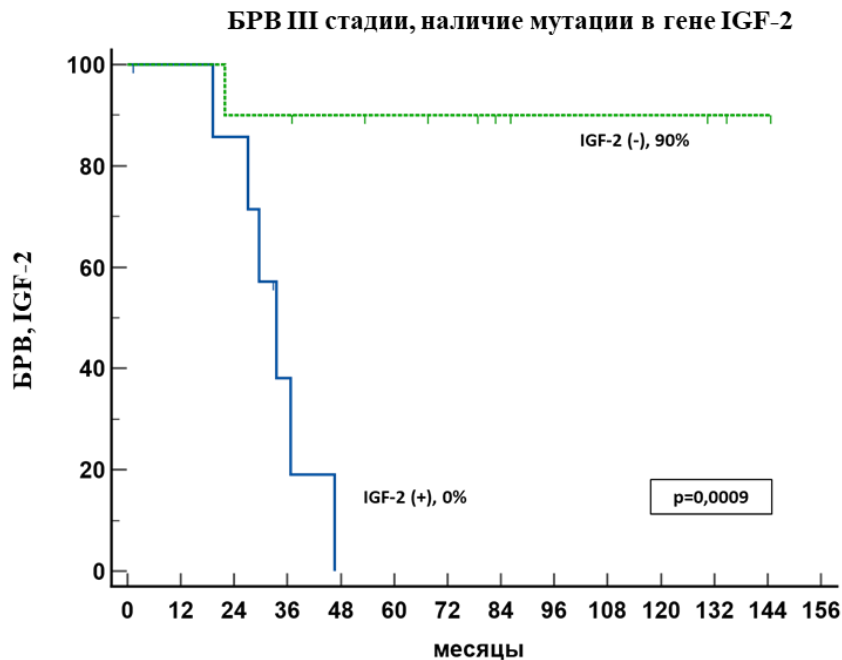
Пятилетняя ОВ и БРВ в группе IGF-2 (n=8) составила 14,3% и 0% при среднем сроке наблюдения  $33,1 \pm 3,6$  мес. и  $16,2 \pm 2,7$  мес., соответственно. В



группах больных, где мутация в гене IGF-2 отсутствовала, пятилетняя ОБ и БРВ составила 90% и 90% при среднем сроке наблюдения  $132,4 \pm 11,7$  мес. и  $131 \pm 12,3$  мес., соответственно. Разница между группами не была достоверна ( $p=0,001$  и  $p=0,0009$ , соответственно) (Рисунки 20 и 21).

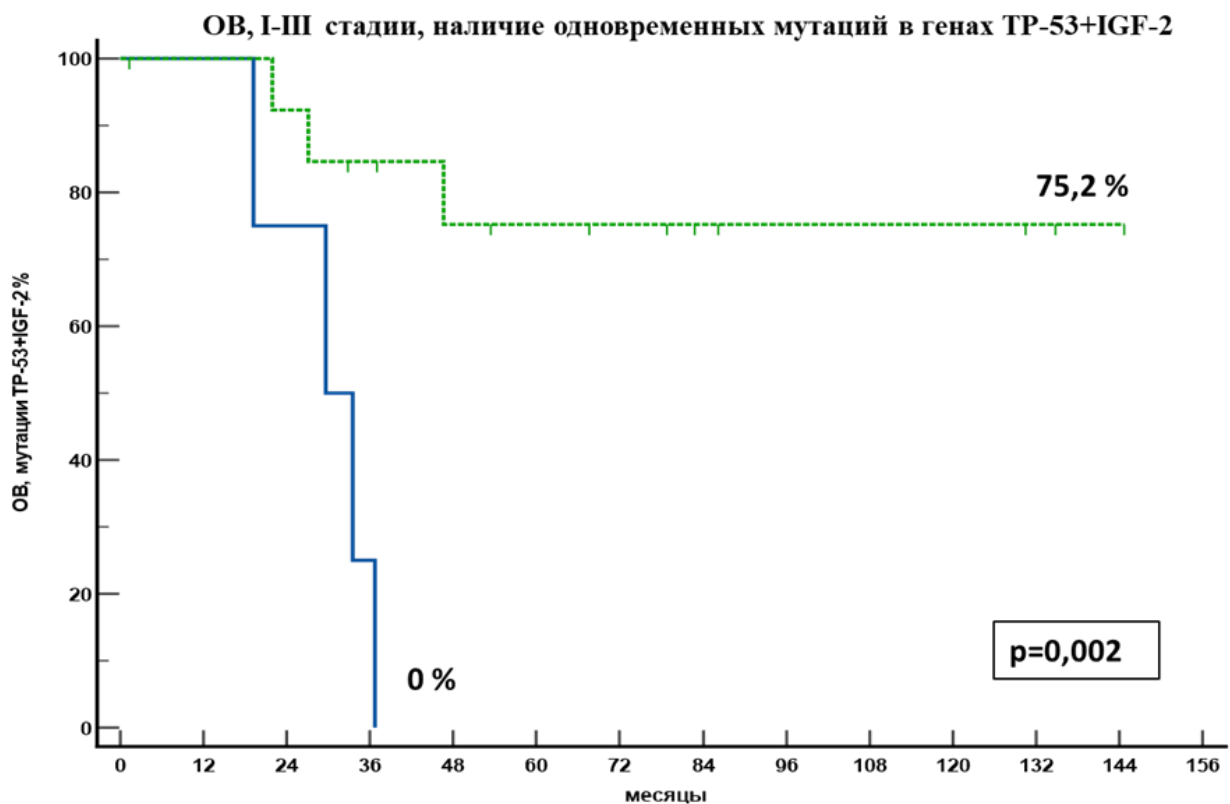


**Рисунок 20** - Пятилетняя общая выживаемость у пациентов с мутацией в гене IGF-2 ( $n=8$ ) по сравнению с пациентами с другими мутациями ( $n=10$ )

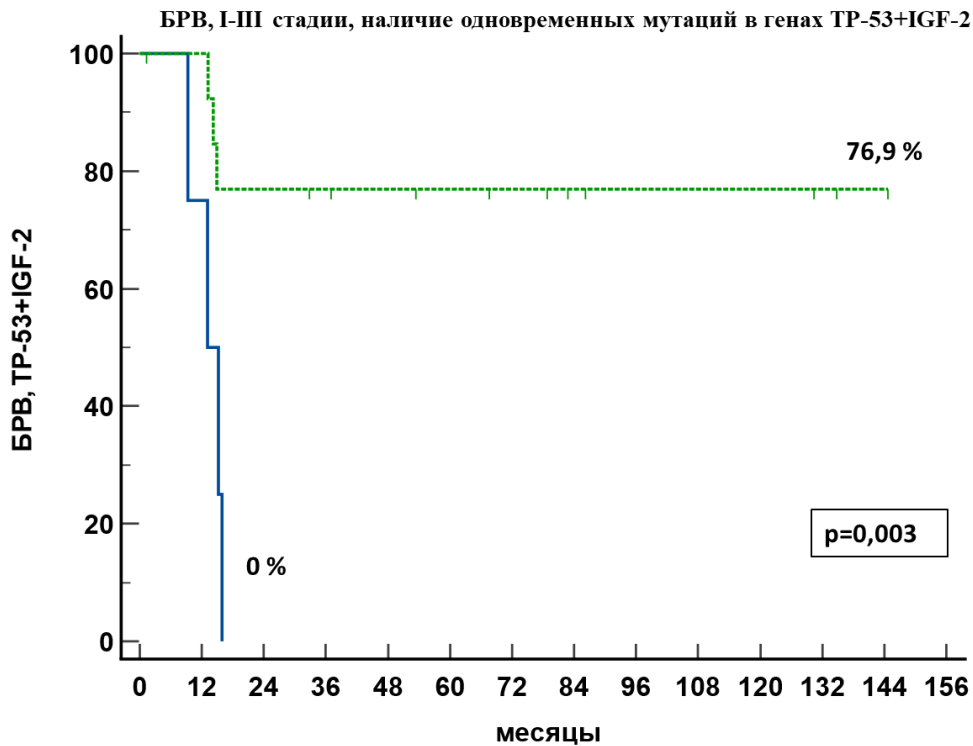


**Рисунок 21** - Пятилетняя безрецидивная выживаемость у пациентов с мутацией в гене IGF-2 ( $n=8$ ) по сравнению с пациентами с другими мутациями ( $n=10$ )

Пятилетняя ОБ и БРВ в группе, в которой присутствовала комбинация мутаций TP-53+IGF-2 (n=4) составила 0% при среднем сроке наблюдения  $29,8 \pm 3,8$  мес. и  $13,4 \pm 1,5$  мес., соответственно. В группах больных, где комбинация мутаций TP-53+IGF-2 отсутствовала, пятилетняя ОБ и БРВ составила 75,2% и 76,9% при среднем сроке наблюдения  $117,4 \pm 14$  мес. и  $114,6 \pm 15,3$  мес., соответственно. Разница между группами не была достоверна ( $p=0,002$  и  $p=0,003$ , соответственно) (Рисунки 22 и 23).



**Рисунок 22** - Пятилетняя общая выживаемость у пациентов с комбинированной мутацией в генах TP-53+IGF-2 (n=4) по сравнению с пациентами с другими мутациями (n=14)



**Рисунок 23** - Пятилетняя безрецидивная выживаемость у пациентов с комбинированной мутацией в генах TP-53+IGF-2 (n=4) по сравнению с пациентами с другими мутациями (n=14)

По результатам выполненной работы подтверждена ведущая роль хирургической операции в лечении АКР у детей. Радикальная резекция (R0) позволяет добиться высокой выживаемости у пациентов с I и II стадиями АКР, а также достоверно снижает частоту местных рецидивов у пациентов с IV стадией, тем самым оказывая позитивное влияние на продолжительность жизни больных. Учитывая значение микроскопически полной резекции, следует сосредоточить внимание не только на совершенствовании квалификации хирургической бригады, но и требовать от патоморфологов обязательного отражения в протоколе состояния краев удалённого опухоли, признаков наличия инвазии в окружающие органы, ткани, сосуды, определения индекса Ki-67. Низкая частота встречаемости АКР у детей диктует необходимость создания центра компетенции, где необходимо производить пересмотр всех морфологических препаратов с оценкой современных критериев неблагоприятного прогноза, влияющих на послеоперационную тактику и определяющих риск развития рецидива. Низкие

показатели ОВ и БРВ, полученные в группе пациентов с III стадией, заставляют задуматься о необходимости проведения химиотерапии в комбинации с митотаном (EDP-M) в послеоперационном периоде у всех пациентов с местнораспространенными опухолями независимо от полноты хирургической резекции. Полученные при анализе результатов данные подтверждают мнение зарубежных исследователей о том, что имеет значение не столько дозовая интенсивность, сколько длительность химиотерапии. Вопрос проведения послеоперационной химиотерапии при II стадией, при которой около 25-30% больных прогрессируют, несмотря на условную R0 резекцию, должен быть изучен в рамках клинического многоцентрового исследования с учетом неблагоприятных биологических факторов риска и потенциальной токсичности. Показатели длительной безрецидивной выживаемости в зависимости от уровня индекса Ki-67, полученные в нашем исследовании, убедительно показывают, что этот фактор биологического прогноза, а также наличие мутаций в генах IGF-2 и комбинированные мутации TP-53+IGF-2, должны учитываться при определении тактики терапии.

Несмотря на то, что показатели ОВ и БРВ при анализе пациентов в зависимости от возраста, наличия синдрома Кушинга, наличия патологической секреции опухолью гормонов не различались, имелась тенденция к улучшению долгосрочного прогноза у больных младшего возраста без клинических симптомов гиперкортицизма. Данные полностью совпадают с результатами ранее проведенных исследований и мета-анализа, а отсутствие достоверности между группами может быть объяснено незначительной выборкой пациентов в настоящей работе.

## ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Следует отметить, что в процессе данной работы мы проанализировали всю медицинскую документацию и провели повторный анализ морфологических препаратов для рестадирования пациентов и определения биологических факторов риска согласно современным общепринятым критериям, изложенным в главах "Обзор литературы" и "Материалы и методы". Первично, по субъективным причинам, часть включенных в анализ пациентов II и III стадий были произвольно отнесены к I и II стадии соответственно, хотя размеры, объем опухоли и послеоперационные морфологические данные распространенности не соответствовали критериям распределения.

Впервые в России всестороннему анализу подверглись данные по лечению детей с локализованным, местно-распространенным и диссеминированным АКР, полученные на большой и мономорфной группе больных. Полученные результаты пятилетней общей и безрецидивной выживаемости 69,2% и 54,5%, полученные для всех пациентов, независимо от стадии. При этом как ОВ, так и БРВ разнились в зависимости от стадии и составили 100%, 71%, 17% и 0%, и 100%, 71%, 14% и 0% для больных с I, II, III и IV стадиями соответственно. Полученные результаты сопоставимы с результатами исследований североамериканских и европейских исследовательских групп, а также с данными метаанализа.

В настоящее время единственным подходом, обеспечивающим удовлетворительные результаты лечения АКР, является микроскопически полная резекция опухоли. Медикаментозная терапия или местная лучевая терапия направлена лишь на снижение вероятности рецидива и рекомендуется пациентам с неоперабельной опухолью, факторами высокого риска или при наличии резидуальных опухолевых клеток на границе резекции. Соответствующая предоперационная оценка и оперативное планирование хирургом, имеющим опыт резекции злокачественных опухолей надпочечников, имеет первостепенное значение для обеспечения оптимального результата. Полноценная и всесторонняя предоперационная визуализация необходима, чтобы оценить размер опухоли,

возможное прорастание в окружающие анатомические структуры и наличие условно пораженных регионарных лимфатических узлов. Визуализирующие исследования также помогают хирургу оценить техническую возможность полной резекции опухоли и определить ожидаемый объем операции. Несмотря на тщательную предоперационную диагностику, приблизительно 25% случаев АКР III стадии изначально относят ко II стадии. Однако при тщательном гистологическом исследовании в этих случаях обнаруживается распространение опухоли за пределы капсулы надпочечника [68]. Следует отметить, что при анализе базы данных наших пациентов мы столкнулись с данной проблемой. В 4 (44%) из 9 случаев анализируемых опухолей III стадии с распространением за пределы капсулы надпочечника первично был выставлен диагноз II стадии АКР в связи с отсутствием прорастания в окружающие ткани и органы. Трое из этих пациентов живы без признаков рецидива в сроки 1,3, 5,7 и 134,8 мес. У одного развился локальный рецидив через 13,1 мес. и наоборот, у 2 из 7 пациентов со II стадией первоначально было заподозрено поражение регионарных лимфатических узлов, что дало повод диагностировать местное распространение. После оперативного удаления первичной опухоли и расширенной лимфодиссекции у этих пациентов не было выявлено гистологических факторов риска. Оба пациента живы без признаков рецидива 58,4 и 86,2 месяца от момента диагноза.

Следует отметить, что в имеющихся в литературе публикациях данные по выживаемости по стадиям значительно разнятся. Так пятилетняя выживаемость может колебаться от 95% до 74%, от 53% до 79%, и от 27% до 44% [6, 80, 102, 103]. Одной из причин является как раз неверная оценка степени распространения опухоли на этапе диагностики и недооценка степени инвазии краев резекции. С целью адекватного представления результатов мы, ретроспективно анализируя базу данных, провели перестадирование ряда пациентов на основании современных критериев классификации IPACR/COG для детей. Были проведены пересмотры материалов визуализации (КТ, МРТ, ангиография) и гистологических препаратов. При наличии неполных данных пациент исключался из анализа. При

среднем сроке наблюдения, превышающем 5 лет, ОБ и БРВ в группах пациентов с I, II и III стадиями составили 100%, 71% и 17%, и 100%, 71% и 14% соответственно. Ожидаемо низкую выживаемость в группе пациентов с местнораспространенным процессом можно объяснить большим периодом наблюдения в группе в целом и использованием комплексных критериев стадирования со скрупулезным изучением гистологического материала.

Что касается выбора хирургического доступа, то на настоящий момент лапароскопия (ЛС) может рассматриваться в качестве альтернативы лапаротомии (ЛТ) только в случае опухолей с размером не более 5 см, отсутствием подозрения на распространение опухоли за пределы капсулы надпочечника, низкой метаболической активности опухоли при ФДГ ПЭТ и наличии опытного хирурга владеющего эндоскопической хирургией. До сих пор опубликованные данные, сравнивающие эффективность и безопасность ЛС и ЛТ для АКР, не являются окончательными, поскольку все серии являются ретроспективными, с ограниченным числом пациентов и, как правило, без последующего длительного наблюдения. В двух исследованиях сообщалось о 86% местных рецидивов с перитонеальным канцероматозом в группе ЛТ и 100% в группе ЛС [72, 76]. Напротив, в других исследованиях представлены доказательства того, что ЛС может быть сопоставима с ЛТ у пациентов с АКР I и II стадий с точки зрения безрецидивной выживаемости [78].

Что касается расширения хирургического вмешательства, создается впечатление, что систематическая плановая ипсилатеральная нефрэктомия не ведет к снижению частоты местных рецидивов при отсутствии массивной местной инвазии в почку [81]. Однако, при доказанной инвазии опухоли в окружающие органы, а также при подозрении на поражение регионарных лимфатических узлов расширение объема оперативного лечения может и должно рассматриваться оперирующим хирургом в стремлении выполнить радикальную резекцию. Подобный подход показал свою эффективность в протоколе группы COG ARAR0332 и в комбинации с системной химиотерапией обеспечил рекордную пятилетнюю БРВ в 81% у пациентов с III стадией [14]. В нашем

исследовании ЛС операция была выполнена у 4 больных с I стадией и средним размеров опухоли 3,4 (2,2-4,6) см. Во всех случаях не было обнаружено неблагоприятных факторов риска при гистологическом исследовании, а индекс Ki-67 в среднем равнялся 6. Все пациенты живы без признаков рецидива с минимальным сроком наблюдения в группе 39 мес.

Опубликованный в начале 2021 года мета-анализ на базе 42 исследований с участием 1006 пациентов до 18 лет показал, что факторами положительного прогноза на выздоровление являются возраст младше 4-х лет ( $p < 0.00001$ ), наличие несекретируемой опухоли ( $p = 0,004$ ), микроскопически радикальная хирургическая резекция при локализованных стадиях ( $p < 0,00001$ ), объем опухоли  $\leq 200 \text{ см}^3$  ( $p < 0,0001$ ), вес опухоли  $\leq 100$  граммов ( $p < 0,00001$ ), максимальный размер опухоли  $< 10$  см ( $p < 0,0009$ ) и I стадия процесса ( $p < 0,00001$ ). Также наличие гиперсекреции опухолью глюкокортикоидов и клинический синдром Кушинга у пациента ухудшают прогноз и негативно сказываются на выживаемости ( $p < 0,0001$ ) [18]. Наше исследование подтвердило значимость таких факторов как микроскопическая резекция, объем первичной опухоли и ее вес, значение индекса Ki-67  $< 15$ . Все эти факторы достоверно влияли как на пятилетнюю ОВ и БРВ. Так при уровне Ki-67  $< 15$  пятилетняя БРВ составила 93% против 12,5% в группе пациентов с экспрессией Ki-67  $\geq 15$  ( $p < 0,0001$ ), а радикальное удаление опухоли позволило достичь БРВ в 86% против 0% у пациентов резидуальной опухолью ( $p < 0,0001$ ). Следует заметить, что в 5 из 8 случаев высокой экспрессии Ki-67 речь шла о пациентах с III стадией АКР, что само по себе негативно сказывалось на прогнозе. Наличие клинического синдрома Кушинга и возраст пациентов не оказали достоверного влияния на исходы локализованного и местнораспространенного АКР, вероятно в связи с малым числом наблюдений в группах, хотя тенденция к более высокой как ОВ, так и БРВ имела место.

Как было указано выше, хирургическое вмешательство является методом выбора при лечении локализованного и местнораспространенного АКР, от радикальности которого зависит прогноз заболевания. Однако, в случае



диссеминированного АКР до сих пор нет единой тактики в отношении показаний к хирургической операции и ее объему, а также к удалению отдаленных метастазов. Решения часто принимаются индивидуально в зависимости от объема первичной опухоли, степени инвазии в соседние органы, количества очагов метастатического поражения, наличия гормональной активности, прежде всего, гиперпродукции глюкокортикоидов. Как правило, от операции воздерживаются в случаях множественных метастазов в пределах одного органа или при поражении нескольких областей. В подобных случаях рекомендуют проведение химиотерапии и/или лучевой терапии, которые могут рассматриваться как паллиативное лечение, способное продлить жизнь больным и лучше контролировать избыточную секрецию гормонов опухолью. Опубликованный в 2013 г. анализ лечения 97 пациентов с АКР IV стадии показал, что общая одно- и пятилетняя выживаемость пациентов после проведения хирургического вмешательства составили 54% и 27,6% соответственно. Тогда как только 16% пациентов с диссеминированной опухолью, не получивших хирургического этапа лечения, пережили 1 год ( $p < 0,01$ ). Проведение регионарной лимфодиссекции в этой группе пациентов было связано с улучшением общей выживаемости при однофакторном анализе [104]. К сожалению, авторы не представили данные о соматическом и гормональном статусе пациентов в группах, объеме метастатического поражения среди прооперированных больных и больных, которым операция не была выполнена, а также о характере рецидива заболевания. В другом ретроспективном исследовании, включающему 23 пациента с IV стадией АКР не было выявлено значимых различий в продолжительности жизни между группами больных с хирургическим вмешательством и без такового [105]. Allolio и коллеги также не выявили достоверного влияния резекции первичной опухоли на продолжительность жизни пациентов с IV стадией АКР и подчеркнули роль митотана в качестве первой линии терапии у этих больных [106].

В нашей работе было выявлено достоверное снижение частоты локальных рецидивов у микроскопически радикально прооперированных пациентов, что

положительно сказалось на сроках прогрессирования, по сравнению с больными, прооперированными нерадикально (10 мес. против 5,6 мес.,  $p=0,025$ ). Радикальное удаление первичной опухоли у пациентов с единичными метастазами позволило эффективнее контролировать синдромы патологической гиперпродукции гормонов, включая синдром Кушинга, что положительно сказалось как на течении послеоперационного периода и оказало позитивное влияние на результаты проводимой заместительной терапии, улучшив качество жизни больных. Однако, радикальность операции не оказала влияния на исход заболевания и все опухоли прогрессировали в течение первых 12 мес. от операции. Полученные данные полностью совпадают с данными, опубликованными исследователями ранее [107, 108].

Митотан остается единственным лекарством, одобренным Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) и Европейским исполнительным агентством по медицине (EMA) для лечения метастатического АКР. Однако при проведении монотерапии митотаном уровень объективных ответов составляет в лучшем случае 24% [109]. В связи с этим активно изучается возможность проведения интенсивной химиотерапии у этого контингента пациентов и разрабатываются эффективные схемы ее применения. Схема, включающая этопозид, цисплатин и доксорубицин (EDP-M) в комбинации с митотаном, является наиболее перспективной. В проспективном многоцентровом исследовании фазы II с применением схемы EDP-M у 72 пациентов с АКР, которым не удалось провести радикальную операцию, отмечено 48,6% положительных ответов (14% полных и 86% частичных ответов. Кроме того, радикальная хирургическая резекция резидуальной болезни стала возможной у 10 из 72 пациентов после 3-5 курсов химиотерапии, что привело к увеличению продолжительности жизни в этой группе больных [108]. Преимущество EDP-M терапии подтверждено по результатам первого международного рандомизированного исследования по лечению местнораспространенной и метастатической адренокортикальной карциномы (FIRM-ACT). В исследование было включено 304 пациента с метастатическим

АКР и проводилось сравнение курсов EDP-M с комбинацией митотан-стрептозотонин (Sz-M) в качестве лечения первой или второй линии [87]. Было показано, что EDP-M связан с лучшей выживаемостью без прогрессирования и частотой объективного ответа по сравнению с Sz-M (5,0 против 2,1 месяца, 23,2 против 9,2%, соответственно).

В педиатрической практике группа COG в исследовании ARAR 0332 также изучала роль расширенной резекции АКР с лимфодиссекцией с последующим проведением 8 курсов EDP-M на выживаемость больных с метастатическим АКР [110]. Пятилетняя общая и безрецидивная выживаемость в этой группе из 14 пациентов составила 15,6% и 7,1%. Около трети больных не закончили программного лечения в связи с прогрессированием заболевания или токсичностью терапии.

Наши данные также указывают на возможность достоверно увеличить период жизни пациентов с метастатическим АКР после хирургической резекции на фоне проведения химиотерапии. Так продолжительность жизни от постановки диагноза в группе больных, получивших 2 и более курсов EDP-M, составила 24,9 (10,4-33,9) мес. против 14,4 (11,4-17,7) мес. в группе больных, не получивших химиотерапии или получивших 1 курс EDP-M ( $p=0,02$ ). При этом, как было отмечено выше, проведение только хирургического вмешательства и терапии митотаном не влияет на долгосрочную выживаемость, а общие результаты лечения в группе диссеминированных больных остаются неудовлетворительными. Аналогичные данные получены группой исследователей из Бразилии, которые проанализировали результаты комбинированной терапии 10 детей с АКР IV стадии. Пятилетняя общая выживаемость составила 0%, как и среди больных анализированной нами группы [111].

Таким образом, при планировании оперативного вмешательства при IV стадии АКР необходимо учитывать потенциальную резектабельность первичной опухоли, объем и распространенность метастатического компонента, наличие гиперсекреции гормонов, прежде всего, глюкокортикоидного ряда, скорость прогрессирования опухоли. Проведение терапии EDP-M кажется целесообразным

и достоверно увеличивает продолжительность жизни детей и подростков с АКР IV стадии. При получении положительного ответа опухоли на фоне проведения химиотерапии с митотаном возможно проведение метастазэктомии, что в ряде случаев удлиняет безрецидивный интервал. Однако долгосрочный прогноз пациентов как детей, так и взрослых с метастатической формой АКР остается крайне плохим, несмотря на все применяемые способы лечения.

Несмотря на небольшие группы пациентов с I-III стадиями, которым удалось провести генетический анализ на наличие мутаций, показана достоверное негативное влияние изменений в гене IGF-2. Пятилетняя ОВ и БРВ в этой группе пациентов составила 14,3% и 0% соответственно. Интересно, что наличие мутаций в гене TP-53 не оказало статистически значимого влияния на результаты лечения, хотя ОВ и БРВ в данной группе больных была ниже, чем среди пациентов с диким типом TP-53 (50% против 66,7%, и 50% против 62,2%,  $p=0,5$  и  $p=0,6$  соответственно). Однако, если мутация в гене TP-53 сочеталась с мутацией в гене IGF-2, то прогноз у таких пациентов был крайне негативным с выживаемостью 0%. Таким образом, можно предположить, что агрессивное течение АКР определяет не мутация в конкретном гене, а, скорее, комбинация генетических нарушений, накапливающаяся в процессе прогрессирования патологического процесса. В нашем исследовании 75% пациентов с комбинацией мутаций в TP-53+IGF-2 и 50% пациентов с мутациями в гене IGF-2 имели III стадию заболевания и в 63% были нерадикально прооперированы, тогда как в случае изолированной мутации в гене TP-53 или в группе пациентов без мутаций в этих генах доля больных с III стадией составила 25% и 17%, а нерадикально прооперированы было только 10% в обеих группах. Более того, индекс Ki-67, показавший свое значимое влияние на выживаемость в однофакторном анализе, был достоверно выше в подгруппах с мутациями в IGF-2 и TP-53+IGF-2, что может позволить предположить связь между этими факторами биологического прогноза и требует дальнейших развернутых проспективных исследований. Связь агрессивного течения АКР и наличием изменений в IGF-2 гене подтверждена в ряде других исследований [51, 88].

В заключении следует сказать, что поскольку имеется жесткая позитивная корреляция высоких показателей выживаемости с малым размером опухоли и степенью радикальностью оперативного вмешательства, на первый план выходят не столько вопросы терапии, сколько ранней и полноценной диагностики АКР у детей. Оптимальной комбинацией для полноценной диагностики на дооперационном этапе является применение УЗИ первичной опухоли с последующим обязательным проведением КТ и/или МРТ брюшной полости и малого таза с внутривенным контрастированием. Обязательно проведение КТ грудной клетки для выявления легочных метастазов. УЗИ периферических лимфоузлов с выполнением пункции по показаниям, ПЭТ-КТ, а также МРТ головного мозга с контрастированием должны выполняться при подозрении на удаленные метастазы, на основании клинических симптомов или анализа информации, полученной при ранее выполненных радиологических исследованиях. Также абсолютно необходима полноценная диагностика эндокринологических нарушений и повышенных уровней секреции гормонов, прежде всего, группы адренокортикостероидов, избыток которых оказывает влияние не только на течение послеоперационного периода, но и на частоту развития и выраженность осложнений на фоне всех этапов проведения диагностики и терапии. Организация и поддержание работы рентгенодиагностической и патологоморфологической служб в определении прогноза детей с АКР имеет не меньшее значение, чем работа клиницистов, в связи с чем целесообразно проводить весь процесс диагностики и лечения в специализированном онкологическом учреждении. Также целесообразно принять во внимание данные протокола ARAR0332, свидетельствующие о возможности получения хороших результатов лечения при проведении расширенных операций и интенсивной и достаточно длительной химиотерапией в послеоперационном периоде у пациентов с местнораспространенным и диссеминированным АКР. Данные, полученные в процессе работы с диссертацией, свидетельствуют о необходимости создания национального протокола лечения детей с АКР, направленного на оптимизацию биологических и морфологических подходов к

распределению пациентов по группам риска развития рецидива и введение понятия «риск-адаптированный подход к терапии». Данный риск адаптированный подход должен определять послеоперационную тактику с более широким использованием химиотерапии в различных группах пациентов, в том числе с микроскопически неполной резекцией, индексом Ki-67 $\geq$ 15, наличием мутаций в гене IGF-2 и комбинации мутаций в генах TP-53 и IGF-2, присутствием отдаленных метастазов.

## ВЫВОДЫ

1. Изучить влияние клинических факторов на течение и прогноз адренокортикального рака у детей

Основными клиническими факторами, достоверно влияющими на прогноз и результаты терапии, являются объем опухоли  $\leq 200$  см<sup>3</sup> (I стадия АКР) и отсутствие отдаленных метастазов ( $p=0,006$  и  $p<0,0001$ ). Пятилетняя ОВ и БРВ в группах пациентов с I и II стадиями составила 100% и 71%, и 100% и 69% соответственно по сравнению с 17% и 14% при III стадии ( $p=0,004$  и  $0,08$ , и  $p=0,01$  и  $0,05$  соответственно). Пятилетняя ОВ и БРВ при I-III стадиях составила 71% и 69% против 0% при IV стадии ( $p < 0,0001$ ).

2. Разработать алгоритм обследования детей с адренокортикальным раком.

Оптимальной комбинацией для полноценной диагностики на дооперационном этапе является применение УЗИ первичной опухоли и лимфатических узлов с последующим обязательным проведением КТ и/или МРТ брюшной полости и малого таза с внутривенным контрастированием, а также КТ грудной клетки определение уровней секреции гормонов, прежде всего, группы адренокортикостероидов. Морфологическая диагностика должна включать в себя не только тщательное изучение краев резекции, наличия признаков выхода опухоли за пределы псевдокапсулы и венозной инвазии, но и определение индекса К-67 и мутаций в генах TP-53 и IGF-2.

3. Провести сравнительный анализ выживаемости детей после радикальных и нерадикальных операций. Микроскопически полная резекция опухоли у пациентов с локализованным и местно-распространенным АКР (I-III стадии) оказывает статистически значимо улучшает результаты лечения в однофакторном анализе ( $p<0,0001$ ). Пятилетняя БРВ при I-III стадиях составляет 85,7% при резекции R0 против 0% при резекции R1/R2 соответственно, при риске развития локального рецидива 14,3% и 100% соответственно ( $p<0,0001$  в обоих случаях).

4. Определить роль хирургического метода лечения при диссеминированных формах адренокортикального рака у детей. При АКР IV

стадии отмечено снижение частоты локальных рецидивов у микроскопически радикально прооперированных пациентов, что увеличило время до прогрессирования заболевания, т по сравнению с больными, прооперированными нерадикально (10 мес. против 5,6 мес.,  $p=0,025$ ). Риск развития локального рецидива в первые 8 мес. от операции составил 33,3% при резекции R0 и 100% при резекции R1/R2 соответственно ( $p=0,03$ ). При этом радикальность хирургического вмешательства не оказала влияния на 2-х и 5-летнюю ОВ, которая составила 57,1% и 0% соответственно.

Изучить влияние экспрессии белка p53, индекса пролиферативной активности Ki67 на прогноз и выбор тактики лечения детей с адренокортикальным раком.

5. Индекс Ki-67  $\geq 15$  и наличие мутаций в гене IGF-2 являются факторами, которые достоверно негативно влияют на прогноз заболевания у больных с локализованным и местно-распространенным АКР ( $p < 0,0001$  и  $p = 0,0009$ ). Пятилетняя БРВ у пациентов с I-III стадиями составила 93,3% против 12,5% при уровне индекса Ki-67  $< 15$  и  $\geq 15$  соответственно ( $< 0,0001$ ) и 90% против 0% при отсутствии или наличии мутации в гене IGF-2 соответственно ( $p = 0,0009$ ). Изолированные мутации в гене TP-53 не оказали достоверного влияния на ОВ и БРВ, однако в сочетании с мутациями в гене IGF-2 являлись значимым негативным фактором прогноза, снизившего двухлетнюю ОВ до 0% при АКР I-III стадий.



## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для получения результатов лечения АКР у детей необходимо четко распределять больных по стадиям. Обязательным является выполнение КТ и/или МРТ брюшной полости с внутривенным контрастированием и эндокринологическое тестирование, а при подозрении на метастазы -  $^{18}\text{F}$ -ПЭТ-КТ. Морфологическая диагностика должна обязательно включать оценку краев резекции, а также распространения опухоли за пределы псевдокапсулы и в соседние органы/ткани. Произвольный, субъективный подход к распределению по стадиям ухудшает результаты лечения.

2. При локализованных и местно-распространенных стадиях необходимо стремиться выполнить микроскопически радикальную резекцию первичной опухоли. С этой целью при местно-распространенных опухолях допустимо проведение расширенного оперативного вмешательства, включающего региональную лимфодиссекцию и резекцию окружающих органов и тканей.

3. В случае IV стадии АКР целесообразно проведение радикального хирургического вмешательства с учетом степени диссеминации процесса и соматического статуса пациента. При этом планирование операции должно осуществляться с учетом риска развития послеоперационных осложнений, чтобы не допустить неоправданной отсрочки начала химиотерапии.

4. Проведение химиотерапии EDP-M должно применяться у детей с местно-распространенным и диссеминированным АКР. Необходимо предусмотреть длительное, не менее 8 курсов химиотерапии, лечение с учетом, переносимости и ответа на терапию, оценка которого должна осуществляться после каждых 2 курсов. Терапию необходимо проводить под контролем со стороны хирурга, детского онколога и эндокринолога.

5. Полученный операционный материал должен быть полностью исследован, необходимо определение факторов неблагоприятного морфологического прогноза (выход опухоли за пределы псевдокапсулы, инвазия в соседние ткани/органы, венозная инвазия, поражение нижней полой вены и т.п.) Обязательным является определение индекса Ki-67 и генетических исследований

для выявления мутаций TP-53, IGF-2 и в других генах, значимых в патогенезе АКР.

6. Учитывая высокую частоту рецидивов при II стадии АКР, целесообразно создание исследовательского протокола, предусматривающего проведение химиотерапии EDP-M в объеме 4-6 курсов в данной группе пациентов при наличии индекса Ki-67  $\geq 15$  и/или мутаций в гене IGF-2 как изолировано, так и в сочетании с изменениями в гене TP-53.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

- АКР — адренокортикальный рак
- АКТГ — адренокортикотропный гормон
- БРВ — безрецидивная выживаемость
- Гр — грей
- ДГЭА — дигидроэпиандростерон
- КТ — компьютерная томография
- ЛТ — лучевая терапия
- МРТ — магнитно-резонансная томография
- ОВ — общая выживаемость
- ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография
- COG (Clinical Oncology Group) — Детская Онкологическая группа
- EDP-M — этопозид, адриамицин, цисплатин, митотан
- IPACTR (International Pediatric Adrenocortical Tumor Registry) —  
Международный Педиатрический Регистр Опухолей Надпочечников
- TNM — международная классификация стадий злокачественных  
новообразований

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Chandrasekar, T. The who, when, and why of primary adrenal malignancies: Insights into the epidemiology of a rare clinical entity / T. Chandrasekar, H. Goldberg, Z. Klaassen et al. // *Cancer*. — 2019. — Vol.125. — P.1050-1059.
2. Abe, I. Anaplastic thyroid carcinoma: Updates on WHO classification, clinicopathological features and staging / I. Abe, A.K. Lam // *Histol. Histopathol.* — 2020, 2021, 18277.
3. Lam, K.Y. Adrenal tumours in Chinese. *Virchows Arch. A Pathol.* / K.Y. Lam, // *Anat. Histopathol.* — 1992. — Vol. 421. — P. 13-16.
4. Ichijo, T. A nationwide survey of adrenal incidentalomas in Japan: The first report of clinical and epidemiological features. / T. Ichijo, H. Ueshiba, H. Nawata et al. // *Endocr. J.* — 2020. — Vol. 67. — P. 141-152.
5. Sharma, E. The characteristics and trends in adrenocortical carcinoma: A United States population based study / E. Sharma, S. Dahal, P. Sharma et al. // *J. Clin. Med. Res.* — 2018. — Vol. 10. — P. 636-640.
6. Schteingart, D.E. Management of patients with adrenal cancer: recommendations of an international consensus conference / D.E. Schteingart, G.M. Doherty, P.G. Gauger et al. // *Endocr. Relat. Cancer.* — 2005. — Vol.12. — P. 667.
7. Rescorla, F.J. Malignant adrenal tumors / F.J. Rescorla // *Semin. Pediatr. Surg.* — 2006. — Vol. 15. — P. 48-56.
8. Ciftci, A.O. Adrenocortical tumors in children / A.O. Ciftci, M.E. Senocak, F.C. Tanyel et al. // *J. Pediatr. Surg.* — 2001. — Vol. 36. — P.549-554.
9. McAteer, J.P. Predictors of survival in pediatric adrenocortical carcinoma: A Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) program study / J.P. McAteer, J.A. Huaco, K.W. Gow // *J. Pediatr. Surg.* — 2013. — Vol. 48. — P. 1025–1031.
10. Balmant, N.V. Rare cancers in childhood and adolescence in Brazil: First report of data from 19 population-based cancer registries / N.V. Balmant, R. de Souza Reis, M. de Oliveira Santos et al. // *Cancer*. — 2019. — Vol.125. — P. 2638–2646.
11. Costa, T.E.J. Penetrance of the TP53 R337H mutation and pediatric adrenocortical carcinoma incidence associated with environmental influences in a 12-

year observational cohort in Southern Brazil / T.E.J. Costa, V.K.Q. Gerber, H.C. Ibañez et al. // *Cancers*. — 2019. — Vol.11. — P.1804.

12. Chauhan, D.S. Adrenocortical carcinoma in a 6-month-old infant / D.S. Chauhan, S. Rahar, S. Singh et al. // *J. Indian Assoc. Pediatr. Surg.* — 2020. — Vol. 25. — P. 310–313.

13. Kwon, A. Using etomidate in a 2-month-old infant with Cushing syndrome due to adrenocortical carcinoma / A. Kwon, Y. Choi, J.W. Jung et al. // *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.* — 2021, in press.

14. Gupta, N. Adrenocortical carcinoma in children: a clinicopathological analysis of 41 patients at the Mayo Clinic from 1950 to 2017 / N. Gupta, M. Rivera, P. Novotny et al. // *Horm. Res. Paediatr.* — 2018. — Vol. 90. — P. 8–18.

15. Funder, J.W. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline / J.W. Funder, R.M. Carey, F. Mantero et al. // *J. Clin. Endocrinol Metab.* — 2008. — Vol. 93(9). — P.3266–3281.

16. Malhotra, S. Rare presentation of adrenocortical carcinoma in a 4-month-old boy / S. Malhotra, A.R. Waikar, P. Singh, et al. // *World J. Oncol.* — 2017. — Vol. 8. — P. 81–85.

17. Takeuchi, T. Adrenocortical carcinoma characterized by gynecomastia: A case report / T. Takeuchi, Y. Yoto, A. Ishii et al. // *Clin. Pediatr. Endocrinol.* — 2018. — Vol. 27. — P. 9-18.

18. Picard, C. Revisiting the role of the pathological grading in pediatric adrenal cortical tumors: Results from a national cohort study with pathological review / C. Picard, D. Orbach, M. Carton, et al. // *Mod. Pathol.* — 2019. — Vol. 32. — P. 546–559.

19. Choong, S.S. Malaysian Society of Paediatric Haematology-Oncology. Childhood adrenocortical carcinoma as a sentinel cancer for detecting families with germline TP53 mutations / S.S. Choong, Z.A. Latiff, M. Mohamed et al. // *Clin. Genet.* — 2012. — Vol. 82. — P.564–568.

20. Wang, W. Adrenocortical carcinoma in patients with MEN1: A kindred report and review of the literature / W. Wang, R. Han, L. Ye et al. // *Endocr. Connect.* — 2019. — Vol. 8. — P.230–238.
21. Wagner, A.S. Pediatric adrenal cortical carcinoma: brain metastases and relationship to NF-1, Case reports and review of the literature / A.S. Wagner, J.M. Fleitz, B.K. Kleinschmidt-DeMasters // *J. Neuro-Oncol.* — 2005. — Vol. 75. — P. 127–133.
22. Rauch, L.B. Fatal extraintestinal adrenal malignancy in a 12-year-old girl with familial adenomatous polyposis / L.B. Rauch, S.H. Erdman, J.H. Aldrink et al. // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2014. — Vol. 58. — e19–e20.
23. Cöktü, S. Cancer incidence and spectrum among children with genetically confirmed Beckwith-Wiedemann spectrum in Germany: A retrospective cohort study / S. Cöktü, C. Spix, M. Kaiser et al. // *Br. J. Cancer.* — 2020. — Vol.123. — P. 619–623.
24. Eltan, M. Adrenocortical carcinoma in atypical Beckwith-Wiedemann syndrome due to loss of methylation at imprinting control region 2 / M. Eltan, E. Arslan Ates, K. Cerit et al. // *Pediatr. Blood Cancer.* — 2020. — Vol. 67. — e28042.
25. Lerario, A.M. Genetics and epigenetics of adrenocortical tumors / A.M. Lerario, A. Moraitis, G.D. Hammer // *Mol. Cell. Endocrinol.* — 2014. — Vol. 386. — P.67–84.
26. Bielinska, M. Review paper: origin and molecular pathology of adrenocortical neoplasms / M. Bielinska, H. Parviainen, S. Kiiveri et al. // *Vet. Pathol.* — 2009. — Vol. 46. — P.194–210.
27. Pinto, E.M. Genomic landscape of paediatric adrenocortical tumours / E.M. Pinto, X. Chen, J. Easton, et al. // *Nat. Commun.* — 2015. — Vol.6. — P. 6302.
28. Mete, O. Diagnostic and prognostic biomarkers of adrenal cortical carcinoma / O. Mete, H. Gucer, M. Kefeli et al. // *Am. J. Surg. Pathol.* — 2018. — Vol.42. — P. 201–213.
29. Kolomecki, K. Usefulness of VEGF, MMP-2, MMP-3 and TIMP-2 serum level evaluation in patients with adrenal tumours / K. Kolomecki, H. Stepien, M. Bartos et al. // *Endocr. Regul.* — 2001. — Vol. 35. — P. 9–16.

30. Giordano, T.J. Molecular classification and prognostication of adrenocortical tumors by transcriptome profiling / T.J. Giordano, R. Kuick, T. Else et al. // *Clin Cancer Res.* — 2009. — Vol. 15. — P. 668 — 676.
31. Rechache, N.S. DNA methylation profiling identifies global methylation differences and markers of adrenocortical tumors / N.S. Rechache, Y. Wang, H.S. Stevenson et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2012. — Vol.97. — E1004–E1013.
32. Gao, Z.H. Association of H19 promoter methylation with the expression of H19 and IGF-II genes in adrenocortical tumors / Z.H. Gao, S. Suppola, J. Liu et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2002. — Vol. 87. — P.1170–1176.
33. Pilon, C. Methylation status of vitamin D receptor gene promoter in benign and malignant adrenal tumors / C. Pilon, A. Rebellato, R. Urbanet et al. // *Int. J. Endocrinol.* — 2015, 2015:375349.
34. Nielsen, H.M. Copy number variations alter methylation and parallel IGF2 overexpression in adrenal tumors / H.M. Nielsen, A. How-Kit, C. Guerin et al. // *Endocr. Relat. — Cancer.* — 2015. — Vol. 22. — P.953–967.
35. Drelon, C. EZH2 is Overexpressed in adrenocortical carcinoma and is associated with disease progression / C. Drelon, A. Berthon, M. Mathieu et al. // *Hum. Mol. Genet.* — 2016. — Vol. 25. — P. 2789–2800.
36. Zheng, S. Comprehensive pan-genomic characterization of adrenocortical carcinoma / S. Zheng, A.D. Cherniack, N. Dewal et al. // *Cancer Cell.* — 2016. — Vol.30. — P. 363.
37. Fernandez-Ranvier, G.G. Identification of biomarkers of adrenocortical carcinoma using genomewide gene expression profiling / G.G. Fernandez-Ranvier, J. Weng, R.F. Yeh et al. // *Arch. Surg.* — 2008. — Vol. 143. — P. 841–846.
38. Ross, J.S. Next-generation sequencing of adrenocortical carcinoma reveals new routes to targeted therapies / J.S. Ross, K. Wang, J.V. Rand et al. // *J. Clin. Pathol.* — 2014. — Vol. 67. — P. 968–973.
39. Alshabi, A.M. Identification of important invasion and proliferation related genes in adrenocortical carcinoma / A.M. Alshabi, B. Vastrad, I.A. Shaikh et al. // *Med. Oncol.* — 2019. — Vol. 36. — P. 73.

40. Zhu, B. Reduced expression of ferroportin1 and ceruloplasmin predicts poor prognosis in adrenocortical carcinoma / B. Zhu, Q. Zhi, Q. Xie et al. // *J. Trace Elem. Med. Biol.* — 2019. — Vol. 56. — P. 52–59.
41. Fu, Y. Construction of a risk signature for adrenocortical carcinoma using immune-related genes / Y. Fu, S. Sun, J. Bi et al. // *Transl. Androl. Urol.* — 2020. — Vol. 9. — P. 1920–1930.
42. Darabi, S. Molecular genomic profiling of adrenocortical cancers in clinical practice / S. Darabi, D.R. Braxton, B.L. Eisenberg et al. // *Surgery.* — 2021. — Vol. 169. — P.138–144.
43. Zhang, F. Prognostic Role of Ki-67 in adrenocortical carcinoma after primary resection: A retrospective mono-institutional study / F. Zhang, F. Zhang, Z. Liu et al. // *Adv. Ther.* — 2019. — Vol. 36. — P. 2756–2768.
44. Papathomas, T.G. An international Ki67 reproducibility study in adrenal cortical carcinoma / T.G. Papathomas, E. Pucci, T.J. Giordano et al. // *Am. J. Surg. Pathol.* — 2016. — Vol. 40. — P. 569–576.
45. Erickson, L.A. Challenges in surgical pathology of adrenocortical tumours / L.A. Erickson // *Histopathol.* — 2018. — Vol. 72. — P. 82–96.
46. Weiss, L.M. Pathologic features of prognostic significance in adrenocortical carcinoma / L.M. Weiss, L.J. Medeiros, A.L. Vickery Jr. // *Am. J. Surg. Pathol.* — 1989. — Vol. 13. — P. 202–206.
47. Wieneke, J.A.; Thompson, L.D.; Heffess, C.S. Adrenal cortical neoplasms in the pediatric population: A clinicopathologic and immunophenotypic analysis of 83 patients / J.A. Wieneke, L.D. Thompson, C.S. Heffess // *Am. J. Surg. Pathol.* — 2003. — Vol. 27. — P. 867–881.
48. Funder, J.W. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline / J.W. Funder, R.M. Carey, F. Mantero et al. // *J. Clin Endocrinol Metab.* — 2008. — Vol. 93(9). — P. 3266-3281.



49. Guignat, L. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline: commentary from a European perspective / L. Guignat, J. Bertherat // *Eur. J. Endocrinol.* — 2010. — Vol. 163(1). — P. 9-13. 31.
50. Бельцевич, Д.Г. Инциденталомы надпочечников / Д.Г. Бельцевич, Н.С. Кузнецов, Т.В. Солдатова и др. // *Эндокринная хирургия.* — 2009. — Т. 3, №1. — С.19-23.
51. Else, T. Adrenocortical Carcinoma / T. Else, A.C. Kim, A. Sabolch et al. // *Hammer Endocrine Reviews.* — 2014. — Vol. 35 (2). — P. 282–326.
52. Grondal, S. Steroid profile in urine: a useful tool in the diagnosis and follow up of adrenocortical carcinoma / S. Grondal, B. Eriksson, L. Hagenas et al. // *Acta Endocrinol. (Copenh).* — 1990. — Vol. 122. — P. 656–663.
53. Arlt, W. Urine steroid metabolomics as a biomarker tool for detecting malignancy in adrenal tumors / W. Arlt, M. Biehl, A.E. Taylor et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2011. — Vol. 96. — P. 3775–3784.
54. Song, G. Risk of catecholamine crisis in patients undergoing resection of unsuspected pheochromocytoma / G. Song, B.N. Joe, B.M. Yeh et al. // *Int. Braz. J. Urol.* — 2011. — Vol. 37. — P. 35–40; discussion 40–41.
55. Sturgeon, C. Risk assessment in 457 adrenal cortical carcinomas: how much does tumor size predict the likelihood of malignancy? / C. Sturgeon, W.T. Shen, O.H. Clark et al. // *J. Am. Coll. Surg.* — 2006. — Vol. 202. — P. 423–430.
56. Caoili, E.M. Delayed enhanced CT of lipid-poor adrenal adenomas / E.M. Caoili, M. Korobkin, I.R. Francis et al. // *AJR Am. J. Roentgenol.* — 2000. — Vol. 175. — P. 1411–1415.
57. Slattery, J.M. Adrenocortical carcinoma: contrast washout characteristics on CT / J.M. Slattery, M.A. Blake, M.K. Kalra et al. // *AJR Am. J. Roentgenol.* — 2006. — Vol. 187. — P. W21–W24.
58. Bharwani, N. Adrenocortical carcinoma: the range of appearances on CT and MRI / N. Bharwani, A.G. Rockall, A. Sahdev et al. // *AJR Am. J. Roentgenol.* — 2011. — Vol. 196. — W706 –W714.

59. Elsayes, K.M. Adrenal masses: MR imaging features with pathologic correlation / K.M. Elsayes, G. Mukundan, V.R. Narra et al. // *Radiographics*. — 2004. — Vol. 24 (Suppl. 1). — S73–S86.
60. Blake, M. PET/CT for adrenal assessment / M. Blake, P. Prakash, C. Cronin // *Am. J. Roentgenology*. — 2010. — Vol. 195(2). — P. 195.
61. Groussin, L. 18F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography for the diagnosis of adrenocortical tumors: a prospective study in 77 operated patients / L. Groussin, G. Bonardel, S. Silvéra et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2009. — Vol. 94. — P. 1713–1722.
62. Sundin, A. Imaging of adrenal masses with emphasis on adrenocortical tumors / A. Sundin // *Theranostics*. — 2012. — Vol. 2. — P. 516–522.
63. Leboulleux, S. Diagnostic and prognostic value of 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in adrenocortical carcinoma: a prospective comparison with computed tomography / S. Leboulleux, C. Dromain, G. Bonniaud, et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2006. — Vol. 91. — P. 920–925.
64. Adrenal Cortical Carcinoma // *TNM Classification of Malignant Tumours* / eds. J.D. Brierley, M.K. Gospodarowicz, C. Wittekind. — 8th ed. — Oxford, UK: Wiley-Blackwell, 2017.
65. Fassnacht, M. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines on the Management of Adrenocortical Carcinoma in Adults, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors / M. Fassnacht, O. Dekkers, T. Else et al. // *Eur. J. Endocrinol. EJE*. — 2018. — Vol. 179(4). — G1-G46.
66. Sandrini, R. Childhood adrenocortical tumors / R. Sandrini, R.C. Ribeiro, L. DeLacerda // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1997. — Vol. 82. — P. 2027–2031.
67. Children's Oncology Group. 2010. ARAR0332. Treatment of adrenocortical tumors with surgery plus lymph node dissection and multiagent chemotherapy: A groupwide phase III study.
68. Miller, B.S. Resection of adrenocortical carcinoma is less complete and local recurrence occurs sooner and more often after laparoscopic adrenalectomy than

after open adrenalectomy / B.S. Miller, P.G. Gauger, G.D. Hammer et al. // *Surgery*. — 2012. — Vol. 152. — P. 1150–1157.

69. Gaujoux, S. Resection of adrenocortical carcinoma liver metastasis: is it justified? / S. Gaujoux, H. Al-Ahmadie, P.J. Allen et al. // *Ann. Surg. Oncol.* — 2012. — Vol. 19(8). — P. 2643–2651.

70. Sabolch, A. Adjuvant and definitive radiotherapy for adrenocortical carcinoma / A. Sabolch, M. Feng, K. Griffith et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2011. — Vol. 80. — P. 1477–1484.

71. Zafar, S.S. Robot-assisted laparoscopic adrenalectomy for adrenocortical carcinoma: initial report and review of the literature / S.S. Zafar, R. Abaza // *J. Endourol.* — 2008. — Vol. 22. — P. 985–989.

72. Gonzalez, R.J. Laparoscopic resection of adrenal cortical carcinoma: a cautionary note / R.J. Gonzalez, S. Shapiro, N. Sarlis et al. // *Surg.* — 2005. — Vol. 138. — P. 1078–1085; discussion 1085–1076.

73. Zeiger, M.A. American Association of Clinical Endocrinologists and American Association of Endocrine Surgeons Medical Guidelines for the management of adrenal incidentalomas: executive summary of recommendations / M.A. Zeiger, G.B. Thompson, Q.Y. Duh et al. // *Endocr. Pract.* — 2009. — Vol. 15. — P. 450–453.

74. Berruti, A. Adrenal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / A. Berruti, E. Baudin, H. Gelderblom, et al. // *Ann. Oncol.* — 2012. — Vol. 23(Suppl 7). — vii131–138. 256.

75. Henry, J.F. Positional statement of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES) on malignant adrenal tumors / J.F. Henry, J.L. Peix, J.L. Kraimps // *Langenbecks Arch. Surg.* — 2012. — Vol. 397. — P. 145–146.

76. Grubbs, E.G. Recurrence of adrenal cortical carcinoma following resection: surgery alone can achieve results equal to surgery plus mitotane / E.G. Grubbs, G.G. Callender, Y. Xing et al. // *Ann. Surg. Oncol.* — 2010. — Vol. 17. — P. 263–270.

77. Leboulleux, S. Adreno-cortical carcinoma: is the surgical approach a risk factor of peritoneal carcinomatosis? / S. Leboulleux, D. Deandreis, A. Al Ghuzlan et al. // *Eur. J. Endocrinol.* — 2010. — Vol. 162. — P. 1147–1153.

78. Lombardi, C.P. Open versus endoscopic adrenalectomy in the treatment of localized (stage I/II) adrenocortical carcinoma: results of a multiinstitutional Italian survey / C.P. Lombardi, M. Raffaelli, C. De Crea et al. // *Surg.* — 2012. — Vol. 152. — P. 1158–1164.
79. Porpiglia, F. Transperitoneal laparoscopic adrenalectomy: experience in 72 procedures / F. Porpiglia, C. Garrone, G. Giraudo et al. // *J. Endourol.* — 2001. — Vol. 15. — P. 275–279.
80. Brix, D. Laparoscopic versus open adrenalectomy for adrenocortical carcinoma: surgical and oncologic outcome in 152 patients / D. Brix, B. Allolio, W. Fenske et al. // *Eur. Urol.* 2010. — Vol. 58. — P. 609 — 615.
81. Gaujoux, S. Recommendation for standardized surgical management of primary adrenocortical carcinoma / S. Gaujoux, M.F.Brennan // *Surg.* — 2012. — Vol. 152. — P. 123–132.
82. Efficacy of adjuvant mitotane treatment in prolonging recurrence free survival in patients with adrenocortical carcinoma at low-intermediate risk of recurrence submitted to radical resection. Adiuvo website. — URL: <http://www.adiuvo-trial.org>.
83. Terzolo, M. Adjuvant mitotane treatment for adrenocortical carcinoma / M. Terzolo, A. Angeli, M. Fassnacht, et al. // *N. Engl. J. Med.* — 2007. — Vol. 356. — P. 2372–2380.
84. Bertherat, J. Adjuvant mitotane in adrenocortical carcinoma / J. Bertherat, J. Coste, X. Bertagna // *N. Engl. J. Med.* — 2007. — Vol. 357. — P. 1256–1257; author reply 1259.
85. Hermsen, I.G. Plasma concentrations of o,p'-DDD, o,p'-DDA, and o,p'-DDE as predictors of tumor response to mitotane in adrenocortical carcinoma: results of a retrospective ENS@T multicenter study / I.G. Hermsen, M. Fassnacht, M. Terzolo, et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2011. — Vol. 96. — P. 1844–1851.
86. Dickstein, G. Is there a role for low doses of mitotane (o,p'-DDD) as adjuvant therapy in adrenocortical carcinoma? / G. Dickstein, C. Shechner, E. Arad et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1998. — Vol. 83. — P. 3100–3103.

87. Fassnacht, M. FIRM-ACT Study Group. Combination chemotherapy in advanced adrenocortical carcinoma / M. Fassnacht, M. Terzolo, B. Allolio et al. // *N. Engl. J. Med.* — 2012. — Vol. 366(23). — P. 2189-97.
88. Haluska, P. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of the anti-IGF-1R monoclonal antibody figitumumab in patients with refractory adrenocortical carcinoma / P. Haluska, F. Worden, D. Olmos et al. // *Cancer Chemother. Pharmacol.* — 2010. — Vol. 65. — P. 765–773.
89. Naing, A. Insulin growth factor-receptor (IGF-1R) antibody cixutumumab combined with the mTOR inhibitor temsirolimus in patients with refractory Ewing's sarcoma / A. Naing, P. LoRusso, S. Fu et al. // *Clin. Cancer Res.* — 2012. — Vol. 18. — P. 2625–2631.
90. Drelon, C. Adrenocortical cancer and IGF2: is the game over or our experimental models limited? / C. Drelon, A. Berthon, P. Val // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2013. — Vol. 98. — P. 505–507.
91. Mann, S.A. Targeting the programmed cell death-1 pathway in genitourinary tumors: current progress and future perspectives / S.A. Mann, A. Lopez-Beltran, F. Massari et al. // *Curr. Drug Metab.* — 2017. — Vol. 18. — P. 700–711.
92. Karwacka, I. The role of immunotherapy in the treatment of adrenocortical carcinoma / I. Karwacka, Ł. Obołończyk, S. Kaniuka-Jakubowska et al. // *Biomedicines.* — 2021. — Vol. 9. — P. 98.
93. Naing, A. Phase 2 study of pembrolizumab in patients with advanced rare cancers / A. Naing, F. Meric-Bernstam, B. Stephen et al. // *J. Immunother. Cancer.* — 2020. — Vol. 8. — e000347.
94. Carneiro, B.A. Nivolumab in metastatic adrenocortical carcinoma: results of a phase 2 trial / B.A. Carneiro, B. Konda, R.B. Costa et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2019. — Vol. 104. — P. 6193–6200.
95. Patel, S.P. A Phase II Basket Trial of Dual Anti-CTLA-4 and Anti-PD-1 blockade in rare tumors (DART SWOG 1609) in patients with nonpancreatic neuroendocrine tumors / S.P. Patel, M. Othus, Y.K. Chae et al. // *Clin. Cancer Res.* — 2020. — Vol. 26(10). — P. 2290-2296.

96. Hahner, S. [131I]Iodometomidate for targeted radionuclide therapy of advanced adrenocortical carcinoma / S. Hahner, M.C. Kreissl, M. Fassnacht et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2012. — Vol. 97. — P. 914 — 922.
97. Jarzembowski, J.A. New prognostic indicators in pediatric adrenal tumors: Neuroblastoma and adrenal cortical tumors, can we predict when these will behave badly? / J.A. Jarzembowski // *Surg. Pathol. Clin.* — 2020. — Vol. 13. — P. 625–641.
98. Kerkhofs, T.M. Adrenocortical carcinoma in children: First population-based clinicopathological study with long-term follow-up / T.M. Kerkhofs, M.H. Ettaieb, R.H. Verhoeven et al. // *Oncol. Rep.* — 2014. — Vol. 32. — P. 2836–2844.
99. Zambaiti, E. Clinical prognostic factors in pediatric adrenocortical tumors: A meta-analysis / E. Zambaiti, M. Duci, F. De Corti et al. // *Pediatr. Blood Cancer.* — 2021. — Vol. 3. — e28836.
100. Gulack, B.C. Factors associated with survival in pediatric adrenocortical carcinoma: An analysis of the National Cancer Data Base (NCDB) / B.C. Gulack, K.L. Rialon, B.R. Englum et al. // *J. Pediatr. Surg.* — 2016. — Vol. 51. — P. 172–177.
101. Altieri, B. Next-generation therapies for adrenocortical carcinoma / B. Altieri, C.L. Ronchi, M. Kroiss et al. // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2020. — Vol. 34. — P. 101434.
102. Mastellaro, M.J. Adrenocortical tumors associated with the TP53 p.R337H germline mutation can be identified during child-care consultations. / M.J. Mastellaro, R.C. Ribeiro, A.G. Oliveira-Filho et al. // *J. Pediatr. (Rio J).* — 2018. — Vol. 94. — P. 432-439.
103. Galindo, C.R. Treatment of childhood adrenocortical carcinoma (ACC) with surgery plus retroperitoneal lymph node dissection (RPLND) and multiagent chemotherapy: Results of the Children's Oncology Group ARAR0332 protocol / C.R. Galindo, A. Pappo, M. Krailo et al. // *J. Clin. Oncol.* — 2016. — Vol. 34. — P. 15 suppl: 10515.
104. Tran, T. Surgical management of advanced adrenocortical carcinoma: a 21-year population-based analysis / T. Tran, D. Liou, V. Menon et al. // *Am. Surg.* — 2013. — Vol. 79 (10). — P. 1115-1118.

105. Dong, D. Surgical management and clinical prognosis of adrenocortical carcinoma / D. Dong, H. Li, W. Yan et al. // *Urol. Int.* — 2012. — Vol. 88(4):400-4.
106. Allolio, B. Management of adrenocortical carcinoma / B. Allolio, S. Hahner, D. Weismann et al. // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. — 2004. — Vol. 60. — P. 273–287.
107. Kostianen, I. Adrenocortical carcinoma: presentation and outcome of a contemporary patient series / I. Kostianen, L. Hakaste, P. Kejo et al. // *Endocrine*. — 2019. — Vol. 65(1). — P. 166–174.
108. Berruti, A. Etoposide, doxorubicin and cisplatin plus mitotane in the treatment of advanced adrenocortical carcinoma: a large prospective phase II trial / A. Berruti, M. Terzolo, P. Sperone et al. // *Endocr. Relat. Cancer*. — 2005. — Vol. 12. — P. 657–666.
109. De Francia, S. Mitotane treatment for adrenocortical carcinoma: an overview / S. De Francia, A. Ardito, F. Daffara et al. // *Minerva Endocrinol.* — 2012. — Vol. — 37(1). — P. 9-23.
110. Galindo, C.R. Treatment of pediatric adrenocortical carcinoma with surgery, retroperitoneal lymph node dissection, and chemotherapy: The Children's Oncology Group ARAR0332 Protocol / C.R. Galindo, M. Krailo, E. Pinto et al. // *J. Clin. Oncol*, 2021. — URL <https://doi.org/10.1200/JCO.20.02871>.
111. Tucci, S. Jr. The impact of tumor stage on prognosis in children with adrenocortical carcinoma / S. Tucci Jr, A.C. Martins, H.J. Suaid et al. // *J. Urol.* — 2005. — Vol. 174(6). — P. 2338-2342.