

ТЕМНЫЙ АЛЕКСАНДР СЕРГЕЕВИЧ

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

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Работа выполнена на кафедре детской онкологии имени академика Л.А. Дурнова федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ректор — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН Сычев Дмитрий Алексеевич).

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Казанцев Анатолий Петрович

Официальные оппоненты:

Кулева Светлана Александровна, доктор медицинских наук, доцент, заведующая детским онкологическим отделением, ведущий научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Шароев Тимур Ахмедович, доктор медицинских наук, руководитель научно-организационного отдела государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города Москвы».

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «8» июня 2023 года в 13-00 часов на заседании диссертационного совета 21.1.032.01, созданного на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, по адресу: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24 и на сайте www.ronc.ru.

Автореферат разослан «.....»

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Кадагидзе Заира Григорьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Адренкортикальный рак (АКР) представляет собой редкую высокозлокачественную опухоль, исходящую из коркового слоя надпочечника. Частота заболевания составляет 0,2 случая на миллион детей в год, а доля от всех злокачественных новообразований у детей и подростков — около 0,2% (Ciftci A. et al., 2001; McAteer J., 2013; Rescorla F.J., 2006). АКР отличается агрессивным, непредсказуемым и нередко скрытым течением, отсутствием эффективных методов воздействия на резидуальную опухоль и метастатические очаги и генетической гетерогенностью. Низкая частота встречаемости АКР у детей не позволяет проводить большие проспективные исследования на репрезентативных группах больных. При этом даже ретроспективные многоцентровые кооперированные исследования, как правило, ограничены несколькими десятками, реже сотнями пациентов с разными стадиями заболевания.

Хирургическое лечение в объеме радикальной резекции является золотым стандартом лечения локализованного АКР. Однако даже при микроскопически полном удалении первичной опухоли частота рецидивов составляет 10-25%. Прогноз АКР зависит от многих молекулярно-биологических и генетических факторов, включая пролиферативную активность Ki-67, экспрессию гена TP-53, фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и других, однако, на данный момент нет четких клинических рекомендаций, определяющих послеоперационное лечение при обнаружении этих неблагоприятных факторов. Прогноз местнораспространенного и диссеминированного АКР крайне неблагоприятный, несмотря на комбинированное лечение, которое носит, скорее, паллиативный характер, продлевая жизнь пациента. Общая долгосрочная выживаемость таких больных не превышает 10-20%. Обнадёживающие результаты показывает терапия митотаном в комбинации с этопозидом, адриамицином и цисплатином при условии радикальной резекции первичной опухоли, однако ее длительность, необходимость проведения предоперационной химиотерапии, а также

химиотерапии у больных с локализованными стадиями, но нерадикальной резекцией, до сих пор не определены.

Таким образом, остается множество нерешенных проблем, таких как определение стадии АКР с учетом не только радиологических, но и молекулярно-биологических и генетических параметров, выбор оперативного доступа и объема хирургического лечения, необходимость расширенной регионарной лимфодиссекции, длительность химиотерапии. Все вышеизложенное свидетельствует о несомненной актуальности избранной темы, необходимости анализа накопленного материала, изучения и выделения клинико-морфологических, иммуногистохимических и биологических факторов прогноза, определяющих различные лечебные подходы, и создания алгоритма обследования детей, больных АКР.

В России диссертационное исследование комплекса проблем АКР у детей выполнено впервые.

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.

Методология и методы и 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 имени академика РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (n=28) и ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (n=10) в период с 2003 по 2020 гг. 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 и качественных показателей клинических, инструментальных, морфологических, иммуногистохимических и генетических исследований и результатов различных методов лечения 38 детей с АКР.

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.

Личный вклад

Автор самостоятельно определил методические подходы к реализации цели и задач диссертационной работы, согласовав их со своим научным руководителем. После этого самостоятельно разработал дизайн исследования, собрал материал, проанализировал всю медицинскую документацию, организовал проведение морфологических, иммуногистохимических и генетических исследований. У всех пациентов проверил и в ряде случаев уточнил стадию АКР на основании данных дополнительного изучения морфологических препаратов. Самостоятельно выполнил статистическую обработку результатов диссертационной работы. Кроме этого, непосредственно участвовал в обследовании и лечении ряда пациентов и наблюдал их в амбулаторных условиях.

Соответствие паспорту специальности

Диссертация соответствует паспорту специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия («Медицинские науки») и области исследования п.7 «Разработка вопросов диагностики, лечения и профилактики в области детской онкологии».

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 ≥ 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.

Внедрение результатов исследования

Результаты диссертационного исследования доложены на научно-практических конференциях и конгрессах онкологов в России. Основные положения диссертационной работы представлены и обсуждены на научных конференциях: VI Форум детских хирургов России (24 октября 2020 г.); II Объединенный конгресс НОДГО и РОДО (25-27 ноября 2021 г., Москва); I школа по диагностике и лечению детей с редкими опухолями (15-16 февраля 2022 г., Москва); Международная конференция «Актуальные вопросы детской онкологии, гематологии и иммунологии» (21 октября 2021 г., Минск).

Результаты исследования внедрены в клиническую практику НИИ детской онкологии и гематологии имени академика РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России и в учебные планы циклов для подготовки ординаторов, циклов профессиональной переподготовки

специалистов и циклов повышения квалификации врачей по направлению «Детская онкология», «Принципы диагностики и лечения злокачественных опухолей у детей», «Проблемы детской онкологии» на кафедре детской онкологии имени академика Л.А. Дурнова ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Апробация

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, хирургического отделения №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.

Публикации

Материалы диссертационных исследований изложены в 3 научных статьях, опубликованных в журнале, который внесен в перечень рецензируемых изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России.

Объем и структура работы

Диссертационная работа изложена на 111 страницах машинописного текста, иллюстрирована 16 таблицами и 23 рисунками. Состоит из оглавления, списка сокращений, введения, 4-х глав, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 111 зарубежных источников.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

Клиническая характеристика пациентов, методы обследования и лечения

В исследование включены 38 детей с верифицированным АКР, из них 20 (53%) девочек и 18 (47%) мальчиков в возрасте от 6 до 216 мес. Средний возраст пациентов составил 53,6 мес. (медиана 28,5 мес.). У 27 (71%) человек возраст на момент постановки диагноза не превышал 4 лет (48 мес.) Стадию АКР определяли по адаптированной для детей классификации IPACR/COG. У 12 (43%) пациентов установлена I стадия заболевания, у 7 (25%) — II, у 9 (32%) — III и у 10 (26%) — IV.

Общая характеристика пациентов в зависимости от стадии АКР представлена в таблице 1.

Таблица 1 - Общая характеристика больных в зависимости от стадии АКР

Показатель	Стадия АКР								Всего (n=38)	
	I (n=12)		II (n=7)		III (n=9)		IV (n=10)			
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Пол										
Мальчики	6	50	3	42,9	4	44,4	5	50	18	47
Девочки	6	50	4	57,1	5	55,6	5	50	20	53
Возраст (мес.)										
Средний	43,7		62,7		41,6		70		53,6	
Min-max	10-180		11-216		6-138		18-181		6-216	
Ср. (годы)	3,6		5,2		3,5		5,8		4,6	
≤ 4 лет	9	75	5	71	7	78	6	60	27	71

Продолжение таблицы 1

>4 лет	3	25	2	29	2	22	4	40	11	29
Объем опухоли по результатам обследования* (см ³)										
Средний	35,7		136,9		391		525,2		267,3	
Min-max	3-73		72-225		56-1539		105-1376		3-1539	
Максимальный размер опухоли по результатам обследования** (см ³)										
Средний	35,7		136,9		391		525,2		267,3	
Min-max	3-73		72-225		56-1539		105-1376		3-1539	
Частота секретирующих опухолей										
	7	58	5	71	7	78	8	80	27	71
Наличие симптомов, связанных с секрецией										
	3	25	4	57	4	44	6	60	17	45
Наличие синдромов, связанных с секрецией (включая синдром Кушинга)										
	0	0	3	42,9	3	33,3	4	40	10	26
*- различия достоверны I vs II (p=0,003), I, II, III vs IV (p=0,05)										
**- различия достоверны I vs II (p=0,001), I vs III (p=0,003), I, II, III vs IV (p=0,013)										

Всем пациентам провели полное клинико-лабораторное обследование. Общее состояние оценивали по шкале Лански, половое созревание — по шкале Таннера. Для определения гормонального профиля изучали уровни кортизола, АКТГ, ДГЭА и тестостерона, при клинической артериальной гипертензии дополнительно исследовали уровни ренина и альдостерона, по клиническим показаниям определяли и другие гормоны. Для дифференциальной диагностики с феохромоцитомой исследовали суточную мочу на метанефрин и норметанефрин. Всем пациентам провели УЗИ надпочечников с оценкой размеров опухоли в 3-х плоскостях, её структуры и кровоснабжения; компьютерную томографию (КТ) и/или магнитно-резонансную томографию (МРТ) брюшной полости и малого таза с внутривенным контрастированием; КТ и/или МРТ грудной клетки для исключения метастазов. По показаниям выполняли МРТ головного мозга, 18F-ПЭТ-КТ и сканирование костной системы с технецием-99.

Всем больным с нарушениями глюкокортикоидного и минералокортикоидного обмена проводили корригирующую терапию совместно с эндокринологом.

На первом этапе 35 (92%) из 38 пациентов получили хирургическое лечение и трое (8%) — предоперационную химиотерапию по схеме EDP для сокращения размеров первичной опухоли.

Все 38 пациентов оперированы в различном объеме. В 34 (90%) случаях выполнены открытые хирургические вмешательства, в 4-х (10%) — использован лапароскопический доступ. Выполнены патоморфологические и иммуногистохимические исследования операционного материала. В 5 случаях из-за неполных данных проведен пересмотр препаратов для уточнения стадии заболевания. У 35 больных определен уровень Ki-67, у 18 — наличие мутаций в генах TP53 и IGF-2 путем геномного секвенирования NGS. Генетические исследования провели только пациентам с АКР I-III стадий.

После макро- или микроскопически нерадикальной операции больные АКР III стадии и все пациенты с IV стадией получили адьювантную терапию митотаном по стандартной схеме с контролем уровня препарата.

Всем больным АКР IV стадии проведена адьювантная химиотерапия 1 линии по схеме EDP: цисплатин (80 мг/м^2), адриамицин (40 мг/м^2), этопозид (300 мг/м^2). При прогрессировании опухоли в ряде случаев провели 2 линию лекарственной терапии.

Для удобства статистической обработки результатов исследования все данные анамнеза, клинического, лабораторного и инструментального обследования и лечения 38 пациентов формализованы с помощью специально разработанного кодификатора и внесены в базу данных, созданную на основе электронных таблиц EXCEL. Полученные результаты обработали с использованием статистического пакета SPSS Statistics — 23.0. Корреляционный анализ провели с использованием метода кросстабуляции. Кривые выживаемости построили по методу Kaplan-Meiera. Оценку параметрических данных провели по критерию Стьюдента, непараметрических — по критерию χ^2 Пирсона при помощи

построения таблиц сопряженности признаков. Достоверность различий между кривыми выживаемости оценивали по методу log-rank. Значение $p < 0,05$ считали статистически значимым.

Результаты исследования

На момент окончания исследования из 38 пациентов 23 (61%) живы:

- 20 (52,6%) — без прогрессирования болезни при среднем сроке наблюдения $89,6 \pm 12,9$ мес.;
- 3 (7,9%) живы с активной опухолью. У одного установлена АКР III стадии, у двоих — IV стадия болезни. Сроки наблюдения 21,9; 14,1 и 28,8 мес., соответственно.

Остальные 15 (39%) пациентов умерли от прогрессирования АКР: у двоих была II стадия, у пятерых — III и восьмерых — IV.

Результаты гистологических и иммуногистохимических исследований операционного материала представлены в таблице 2.

Таблица 2 - Результаты гистологических и иммуногистохимических исследований

Показатель	Стадия АКР								Всего (n=38)	
	I (n=12)		II (n=7)		III (n=9)		IV (n=10)		Абс.	%
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%		
Доступ для оперативного лечения										
Лапаротомия	8	66,7	7	100	9	100	10	100	34	90
Лапароскопия	4	33,3	-	-	-	-	-	-	4	10
Резекция опухоли										
Полная (R1) (макроскопия)	12	100	7	100	7	78	8	80	34	89
Полная (R0) (микроскопия)	12	100	7	100	4	44	5	50	28	74
Неполная (R2)	-	-	-	-	2	22	2	20	4	11

Объем удаленной опухоли* (см ³)										
Средний	45,1	148,1	387,1	538	276,4					
Min-max	3,6-143	75-253	93-1608	112-1397	3,6-1608					
Вес удаленной опухоли** (граммы)										
Средний	70,4	208,8	390,3	647,9	332,7					
Min-max	44-95	116-390	154-710	119-1420	48-1420					
Выход за пределы капсулы										
	-	-	-	-	4	44,4	6	60	10	27
Транскапсулярная инвазия опухоли в прилежащую жировую ткань										
	-	-	-	-	7	78	7	70	14	37
Инвазия в окружающие органы										
Забрюшинные л/у	-	-	-	-	5	55,5	3	30	8	21,0
Почка	-	-	-	-	4	44,4	3	30	7	18,4
Печень	-	-	-	-	3	33,3	3	30	3	7,9
Брюшина	-	-	-	-	1	11,1	1	10	2	5,3
Всего [#]	-	-	-	-	9	100	5	50	14	37
Венозная инвазия										
	-	-	-	-	2	22,2	2	20	4	10,5
Уровень экспрессии Ki-67 [©]										
Средний	5,5	7,8	18,9	21,9	14					
Min-max	1-20	2-17	8-45	6-42	1-45					
*- I vs II p=0,001, I vs III p=0,04										
**- I vs II p=0,02, I vs III p=0,01										
# — возможно одновременное прорастание в 2 органа и более										
© — I vs III p=0,03, II vs III p=0,04, I, II, III vs IV p=0,02										

Пятилетняя общая (ОВ) и безрецидивная (БРВ) выживаемости всех 38 больных, включенных в исследование, составили: 69,2% и 54,5% при средних сроках наблюдения, соответственно, 119,7±13,9 и 103,1±12,3 мес. У пациентов с

локализованными стадиями АКР медиана развития рецидива после постановки диагноза и оперативного лечения составила 13,5 (9,3-15,9) мес. и 9,1 (4,3-11,9) мес., соответственно.

Проведенное нами исследование показало статистически значимые различия показателей выживаемости больных АКР в зависимости от стадии заболевания (Рисунок 1). Пятилетняя ОВ пациентов с I, II, III и IV стадиями составила 100%, 71%, 17% и 0%, соответственно (I vs III ст., $p=0,004$). Пятилетняя БРВ — 100%, 71%, 14% и 0% (I vs III ст., $p=0,01$; II vs III ст., $p=0,05$). Пятилетняя ОВ и БРВ больных АКР I-III стадий составила 71% и 69%, IV стадии — 0% ($p < 0,0001$).

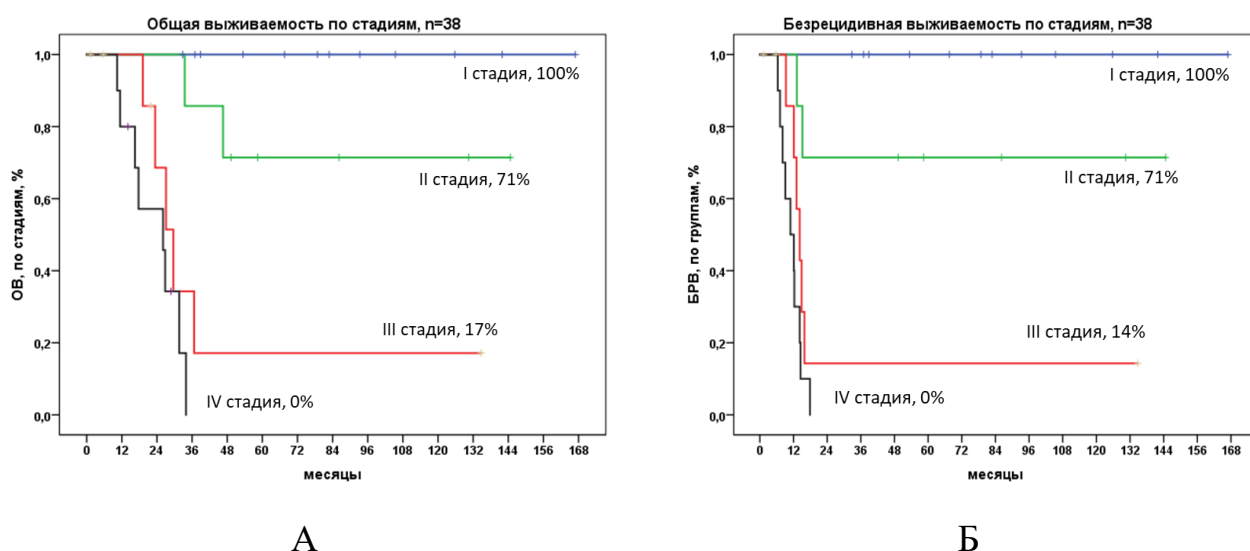


Рисунок 1 - Общая (А) и безрецидивная (Б) выживаемость больных в зависимости от стадии АКР

По результатам однофакторного регрессионного анализа (Таблица 3), на БРВ больных АКР статистически значимо повлияли:

- стадия заболевания и связанные с ней объем опухоли, её распространенность за пределы псевдокапсулы и инвазия в окружающие ткани и органы;
- радикальность выполненного хирургического вмешательства;
- уровень экспрессии Ki-67;
- мутации в гене IGF-2;

— у больных диссеминированным АКР уровень выживаемости также зависел от проведения двух и более курсов послеоперационной химиотерапии по схеме EDP-M.

Таблица 3 - Результаты регрессионного анализа прогностических факторов безрецидивной выживаемости больных АКР (n=38)

Фактор	Коэффициент	p
Возраст ≤ 4 лет vs >4 лет	0,126	0,28
Период времени от диагноза до операции >4 мес	0,306	0,8
Стадия (локализованная/ диссеминированная)	-0,722	<0,0001
Объем опухоли ≤ 200 см ³	-0,418	0,006
Секретирующая опухоль (кортизол и/или ДГЭА)	0,281	0,56
Наличие синдрома Кушинга	0,112	0,15
Микроскопически полная резекция (R0) vs R1/R2 при АКР I-III стадий	-0,829	<0,0001
Микроскопически полная резекция (R0) vs R1/R2 при АКР IV стадии	-0,256	0,03
Инвазия опухоли за пределы псевдокапсулы и/или в окружающие ткани	-0,285	0,02
Количество курсов EDP-M ≥ 2 при АКР IV стадии	-0,279	0,02
Уровень Ki-67 <15 vs ≥ 15	-0,804	<0,0001
Мутация в гене TP53	0,301	0,6
Мутация в гене IGF-2	-0,716	0,0009
Прочие генетические аномалии	0,422	0,9

Таким образом, объем опухоли ≤ 200 см³ (I стадия АКР), отсутствие отдаленных метастазов, радикально выполненное хирургическое вмешательство с верифицированными чистыми краями резекции (R0), индекс Ki-67 <15 и отсутствие мутаций в гене IGF-2 являются позитивными прогностическими факторами БРВ больных АКР.

Проведенный анализ БРВ больных АКР I-III стадий показал, что у пациентов с R0-резекциями 5-летняя выживаемость составила 85,7%, в то время как пациентов с R1/R2-резекциями — 0% ($p < 0,0001$). Рецидив заболевания в первые 2 года и 5 лет после операции был идентичен и составил 14,3% в группе с R0-резекцией и 100% в группе с R1/R2-резекциями ($p < 0,0001$). Указанные различия представлены на рисунке 2.

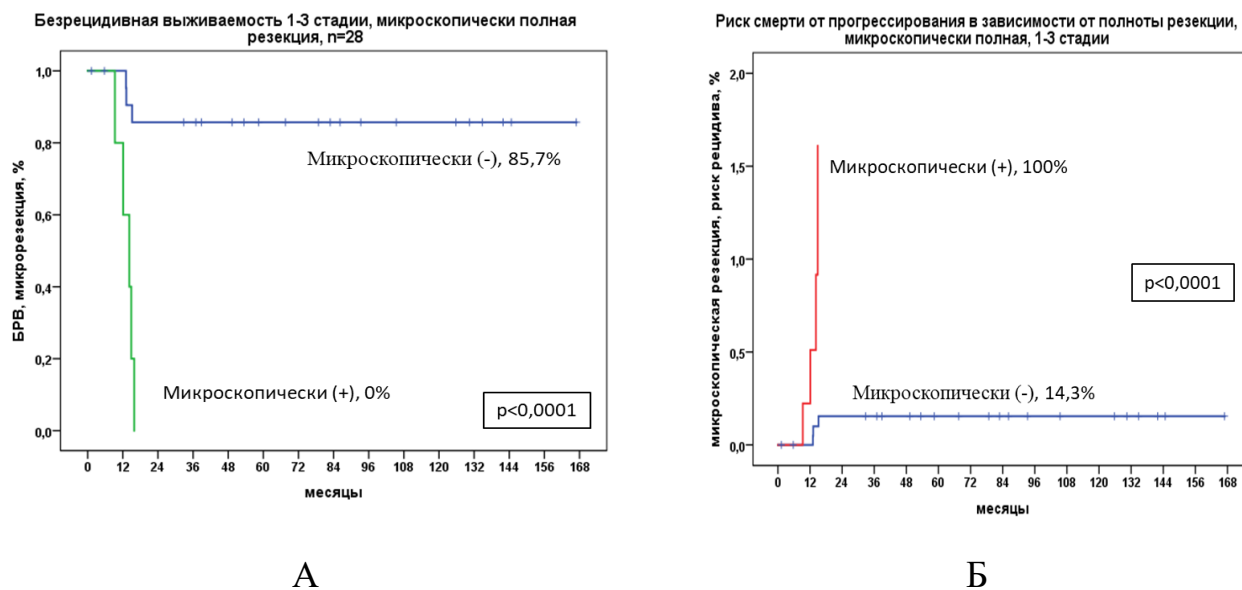


Рисунок 2 - Безрецидивная выживаемость больных (А) и риск смерти от прогрессирования АКР I-III стадий (Б) в зависимости от радикальности хирургического лечения

Частота локальных рецидивов у 28 больных АКР I-III стадий составила 28,6% (8/28). Срок развития рецидивов от момента постановки диагноза — 13,5 (9,3-15,9) мес., от оперативного вмешательства — 9,1 (4,3-11,9) мес. У больных АКР IV стадии (n=10) частота локальных рецидивов после R0-резекции опухоли составила 20% (1/5), риск развития рецидива в первые 8 мес. после операции — 33,3%. После R1/R2-резекций оба показателя достигли 100% (5/5; $p = 0,03$). Общая 2-х и 5-летняя выживаемость пациентов после R0-резекции АКР составила 57,1%, после R1/R2-резекций — 0%.

Безрецидивная 5-летняя выживаемость всех больных АКР с низким индексом Ki-67 (<15) составила 77,8%, с высоким индексом (≥ 15) - только 7%

($p < 0,0001$) при среднем сроке наблюдения соответственно $133,1 \pm 14,9$ мес. и $13,0 \pm 1,8$ мес. (Рисунок 3). Следует отметить, что в группе с высокой экспрессией Ki-67 у 81% пациентов был АКР III и IV стадий, в то время как в группе с низкой экспрессией Ki-67 только 21% пациентов имели местнораспространённую или диссеминированную опухоль. Индекс Ki-67 в тканях АКР I и II стадий был достоверно ниже III стадии: соответственно 5,5 (1,0-20,0; $p = 0,03$,) и 7,8 (2,0-17,0) против 18,9 (8,0-45,0; $p = 0,04$). Показатели 5-летней БРВ больных АКР I-III стадий с индексом Ki-67 < 15 были в 7 раз выше, чем у пациентов с индексом ≥ 15 (93,3% vs 12,5%; $p < 0,0001$) при среднем сроке наблюдения соответственно $156,8 \pm 9,7$ мес. и $15,6 \pm 2,3$ мес. ($p < 0,0001$).

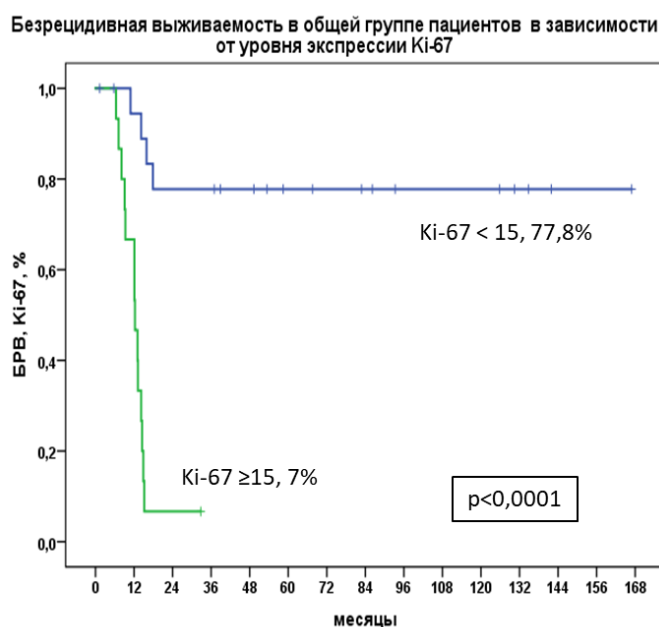


Рисунок 3 - Безрецидивная выживаемость больных АКР в зависимости от индекса Ki-67

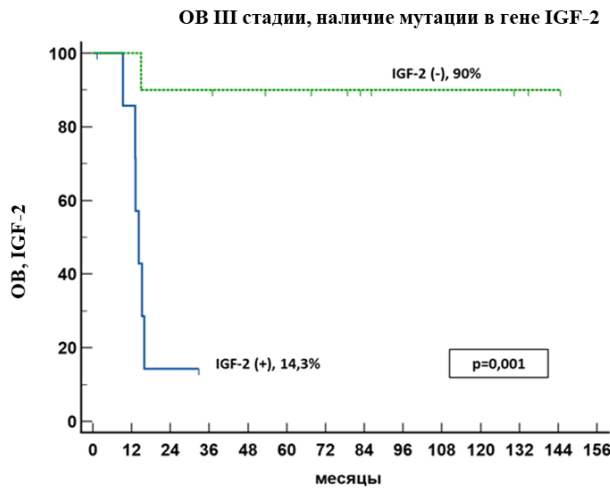
Мутации в генах TP-53 и IGF-2 и их комбинации выявлены у 12 (66,7%) из 18 больных АКР I-III стадий. Мутация в гене TP-53 присутствовала у 8 (44,4%) человек, в гене IGF-2 — также у 8 (44,4%), комбинация мутаций в обоих генах TP-53+IGF-2 — у 4 (22,2%). Нарушения выявлены преимущественно у больных АКР III стадии (6/12). Пятилетняя ОВ и БРВ 12 пациентов с мутациями составила 45,5% и 41,6%, соответственно, и была ниже показателей больных без мутаций (83,3% и 83,3%), однако различия не достигли уровня достоверности ($p = 0,15$ и

$p=0,18$). Поэтому в поиске значимых результатов мы выделили 4 подгруппы на базе мутаций в генах TP-53 и IGF-2: в первой ($n=4$; 22%) — в клетках АКР присутствовала изолированная мутация в гене TP-53 и допускались изменения в других генах; во второй ($n=4$; 22%) — в клетках опухоли присутствовала изолированная мутация в гене IGF-2 и допускались изменения в других генах; в третьей ($n=4$; 22%) — в клетках АКР присутствовали одновременно мутации в гене TP-53 и гене IGF-2, допускались изменения в других генах; в четвертой ($n=6$; 34%) — отсутствовали мутации в генах TP-53 и IGF-2 и допускались изменения в других генах. Индекс Ki-67 был достоверно выше во 2 и 3 подгруппах по сравнению с первой ($p=0,04$ и $p=0,002$, соответственно). У больных первой подгруппы (+TP-53) не было рецидивов, все живы без признаков болезни. В второй подгруппе (+IGF-2) наблюдалось 2 (50%) рецидива, приведшие к смерти, и двое живы без признаков заболевания. В третьей подгруппе (+(TP-53+IGF-2)) у всех пациентов были рецидивы, из них жив с признаками болезни только 1 человек. В четвертой подгруппе наблюдался 1 рецидив, приведший к смерти пациента, остальные 5 человек живы.

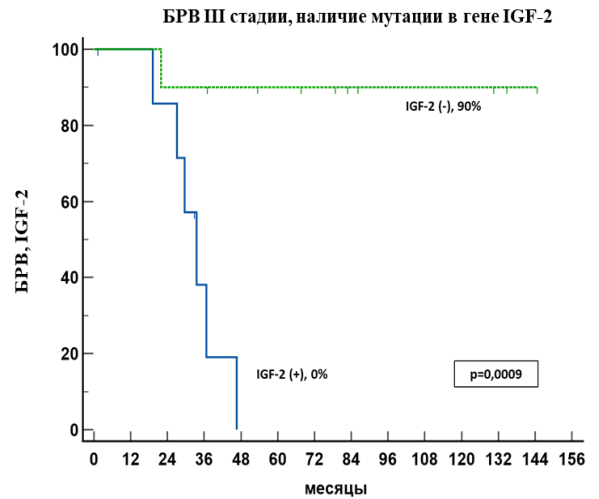
Статистически значимое влияние на выживаемость больных оказали мутации в гене IGF-2 и комбинированные мутации в генах IGF-2 и TP-53.

Так, показатели 5-летней ОВ и БРВ 10 пациентов без мутаций достигли, соответственно, 90% и 90% при среднем сроке наблюдения $132,4 \pm 11,7$ мес. и $131 \pm 12,3$ мес. (Рисунок 4), а у 8 больных с мутациями в гене IGF-2 показатели ОВ и БРВ составили только 14,3% и 0% при среднем сроке наблюдения $33,1 \pm 3,6$ мес. и $16,2 \pm 2,7$ мес., соответственно ($p=0,001$ и $p=0,0009$).

Пятилетняя ОВ и БРВ 4 больных с комбинированной мутацией в генах IGF-2 и TP-53 ($n=4$) составила 0% при среднем сроке наблюдения, соответственно, $29,8 \pm 3,8$ мес. и $13,4 \pm 1,5$ мес. и была достоверно ниже показателей 14 пациентов с другими мутациями и без них (Рисунок 5).



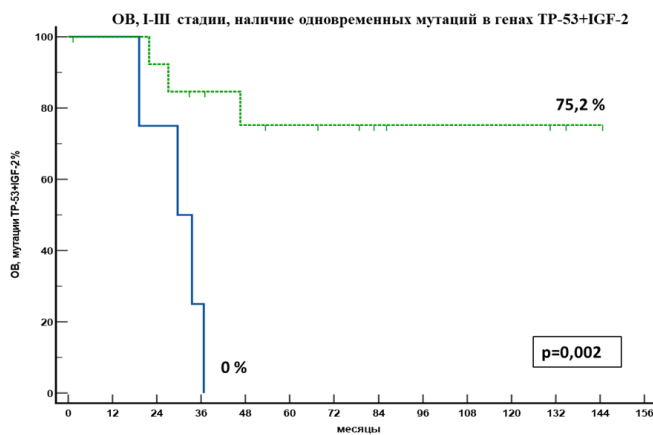
А



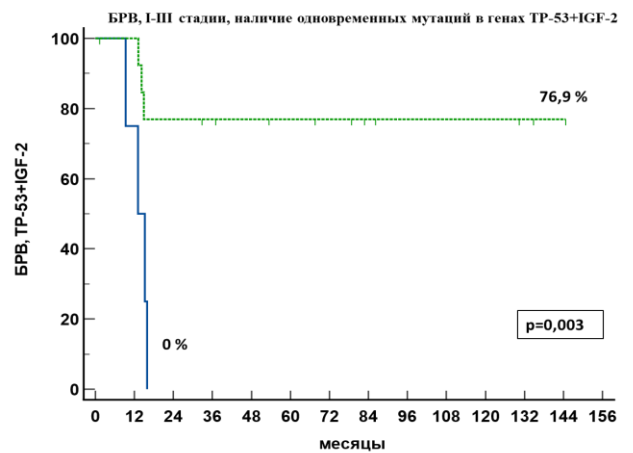
Б

Рисунок 4 — Общая (А) и безрецидивная (Б) выживаемость больных в зависимости от наличия мутации в гене IGF-2

В последней группе пятилетия ОВ и БРВ составила, соответственно, 75,2% и 76,9% при среднем сроке наблюдения 117,4±14 мес. и 114,6±15,3 мес. (p=0,002 и p= 0,003, соответственно).



А



Б

Рисунок 5 — Общая (А) и безрецидивная (Б) выживаемость больных в зависимости от наличия комбинированной мутации в генах IGF-2 и TP-53

ВЫВОДЫ

1. Основными клиническими факторами, достоверно влияющими на прогноз и результаты терапии, являются объем опухоли ≤200 см³ (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. Микроскопически полная резекция опухоли у пациентов с локализованным и местно-распространенным АКР (I-III стадии) статистически значительно 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).

3. При АКР IV стадии отмечено снижение частоты локальных рецидивов у микроскопически радикально прооперированных пациентов, что увеличило время до прогрессирования заболевания, 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.

4. Индекс Ki-67 ≥ 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 ≥ 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.

5. 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 Ki-67 и мутаций в генах TP-53 и IGF-2.

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}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 ≥ 15 и/или мутаций в гене IGF-2 как изолировано, так и в сочетании с изменениями в гене TP-53.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Темный, А.С.** Результаты хирургического лечения локализованного и местно - распространенного адренокортикального рака у детей / А.П. Казанцев, П.А. Керимов, Н.Ю. Калинин, М.В. Рубанская, С.А. Сардалова, С.Р. Варфоломеева // Российский журнал детской гематологии и онкологии (НОДГО). – 2021. – Т8, №2. – С. 42-52.

2. **Темный, А.С.** Роль хирургического лечения при АКР IV стадии / А.С. Темный, П.А. Керимов, А.П. Казанцев, М.В. Рубанская, С.Р. Варфоломеева // Российский журнал детской гематологии и онкологии (НОДГО). – 2021. – Т8, №4. – С. 31-38.

3. **Темный, А.С.** Влияние молекулярно-генетических факторов на прогноз локализованного и местно-распространенного адренокортикального рака у детей / А.С. Темный, А.П. Казанцев // Российский журнал детской гематологии и онкологии (НОДГО). – 2022. – Т9, №2. – С. 39-45.