

**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 в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ректор — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН Сычев Дмитрий Алексеевич).

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук

**Казанцев Анатолий Петрович**

**Официальные оппоненты:**

**Кулева Светлана Александровна**, доктор медицинских наук, доцент, 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, заведующая отделением химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова.

**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 «11» мая 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](http://www.ronc.ru).

Автореферат разослан «.....» ..... 2022 года.

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

**Кадагидзе Заира Григорьевна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Адренокортикальный 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%. Обнадешивающие 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 клинικο-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**

Определить клинические, молекулярно–биологические и генетические факторы прогноза продолжительности жизни детей, больных адренокортикальным раком, и оценить их влияние на результаты лечения.

### **Задачи исследования**

1. Провести ретроспективный анализ общей и безрецидивной выживаемости детей с адренокортикальным раком I–IV стадий.
2. Выявить клинические факторы, достоверно повлиявшие на результаты лечения адренокортикального рака у детей.
3. Провести сравнительный анализ результатов радикального и нерадикального хирургического лечения локализованного и местно-распространенного адренокортикального рака и оценить эффективность хирургических вмешательств у детей с диссеминированной опухолью.
4. Изучить влияние индекса пролиферативной активности Ki67 и мутаций в генах TP-53 и IGF-2 на течение адренокортикального рака.

5. Разработать алгоритм обследования детей, больных 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 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. 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**

Впервые в России проведено репрезентативное исследование, определившее оптимальный объем хирургической резекции АКР у детей с локализованными, местнораспространенными и диссеминированными стадиями заболевания. Дана разносторонняя оценка клинических, молекулярно-биологических и генетических факторов, повлиявших на результаты лечения и частоту рецидивов АКР. Определен оптимальный алгоритм обследования детей с АКР. Подтверждена важность правильной первичной оценки стадии АКР и значимость факторов прогноза, ранее представленных в мировой литературе.

### **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  $\geq 15$ , 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.

### **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 им академика РАН 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 IPACSTR/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 <sup>3</sup> )										
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 <sup>3</sup> )										
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 ( $80 \text{ мг/м}^2$ ), адриамицин ( $40 \text{ мг/м}^2$ ), этопозид ( $300 \text{ мг/м}^2$ ). 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 стандартным пакетом SPSS-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  $\chi^2$  Пирсона при помощи построения таблиц сопряженности признаков. Достоверность различий между кривыми выживаемости оценивали по методу log-rank. Значение  $p < 0,05$  считали статистически значимым. Точкой отсечения для анализа общей и безрецидивной выживаемости пациентов является дата 01.03.2021 г.

### 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 патоморфологических, гистологических и иммуногистохимических исследований операционного материала представлены в таблице 2.

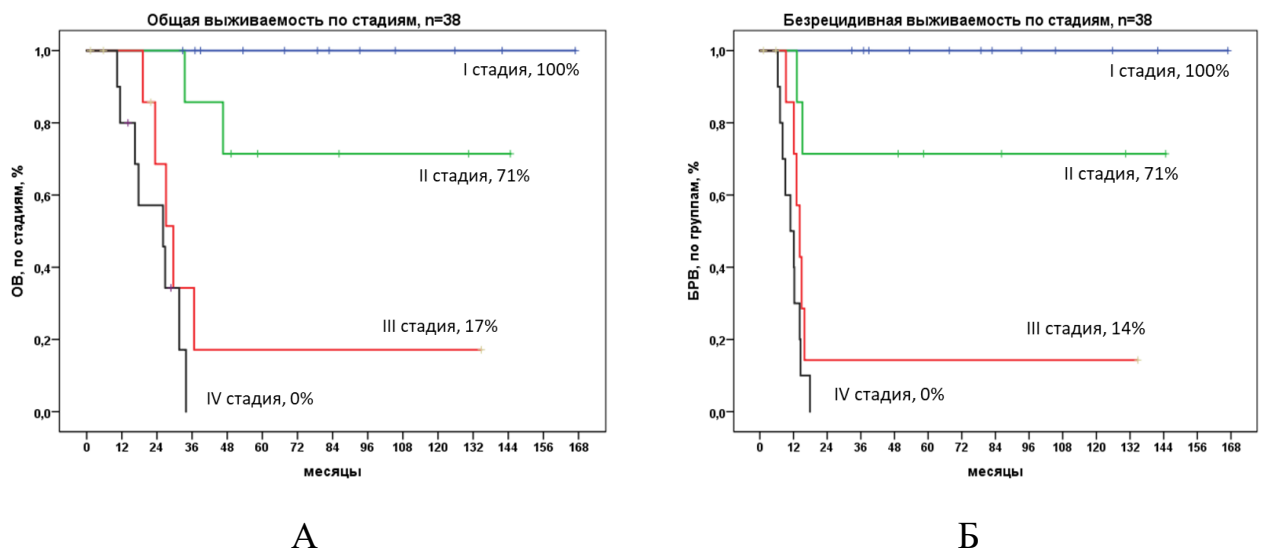
**Таблица 2** - Результаты патоморфологических, гистологических и иммуногистохимических исследований

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 <sup>3</sup> )										
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 <sup>#</sup>	-	-	-	-	9	100	5	50	14	37
Венозная инвазия										
	-	-	-	-	2	22,2	2	20	4	10,5
Уровень экспрессии Ki-67 <sup>©</sup>										
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,  $119,7 \pm 13,9$  и  $103,1 \pm 12,3$  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.

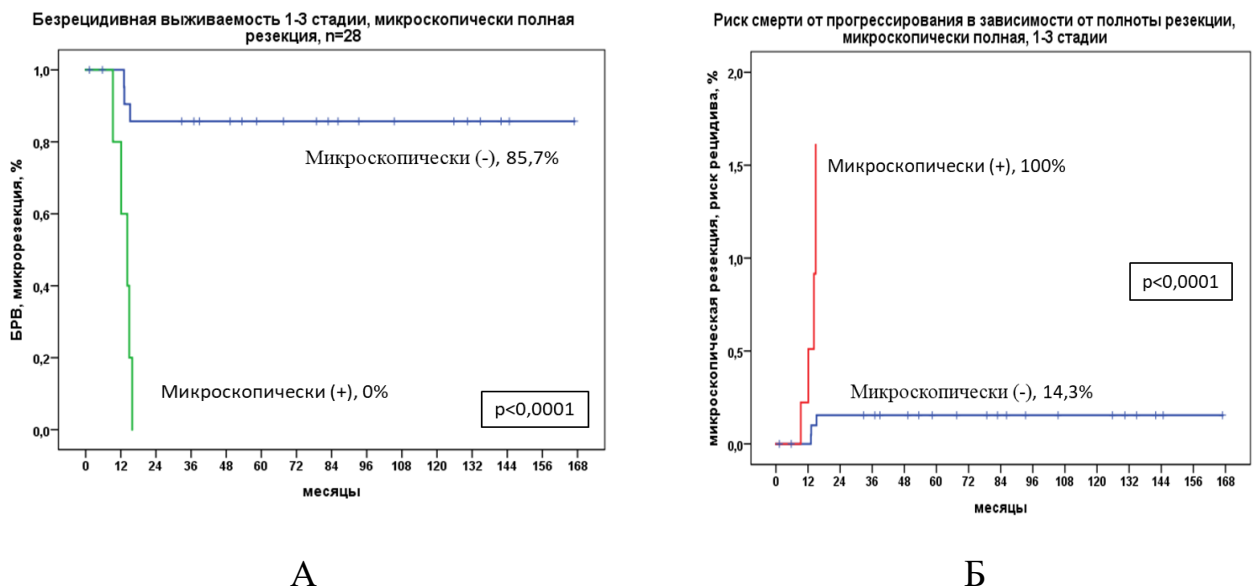
**Таблица 3** - Результаты регрессионного анализа прогностических факторов безрецидивной выживаемости больных АКР (n=38)

<b>Фактор</b>	<b>Коэффициент</b>	<b>p</b>
Возраст $\leq 4$ лет vs $>4$ лет	0,126	0,28
Период времени 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) vs R1/R2 при АКР I-III стадий	<b>-0,829</b>	<b>&lt;0,0001</b>
Микроскопически полная резекция (R0) vs R1/R2 при АКР 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 АКР IV стадии	<b>-0,279</b>	<b>0,02</b>
Уровень Ki-67 $<15$ vs $\geq 15$	<b>-0,804</b>	<b>&lt;0,0001</b>
Мутация в гене TP53	0,301	0,6
Мутация в гене IGF-2	<b>-0,716</b>	<b>0,0009</b>
Прочие генетические аномалии	0,422	0,9

Таким образом, объем опухоли  $\leq 200$  см<sup>3</sup> (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% ( $p < 0,0001$ ). Риск смерти от прогрессирования опухоли 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

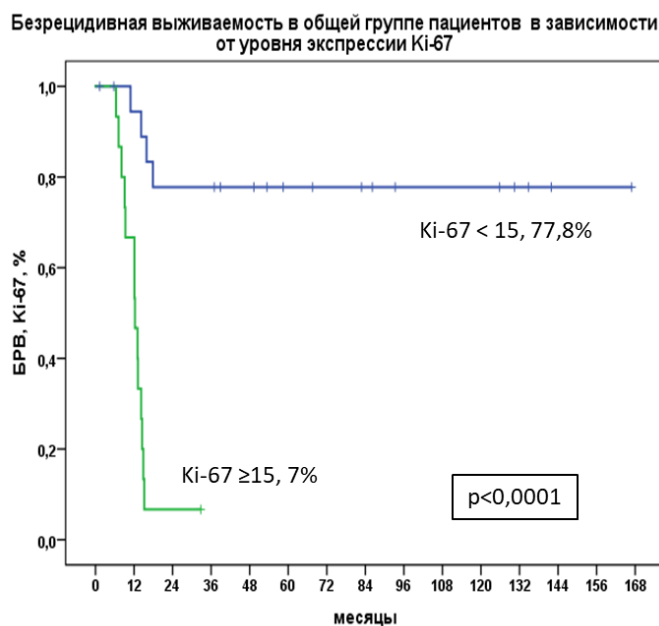
Частота локальных рецидивов у 28 больных АКР I-III стадий составила 28,6% (8/28). Срок развития рецидивов от момента постановки диагноза — 13,5 (9,3-15,9) мес., от оперативного вмешательства — 9,1 (4,3-11,9) мес.

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 ( $\geq 15$ ) — 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  $\geq 15$  (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. ( $p<0,0001$ ).



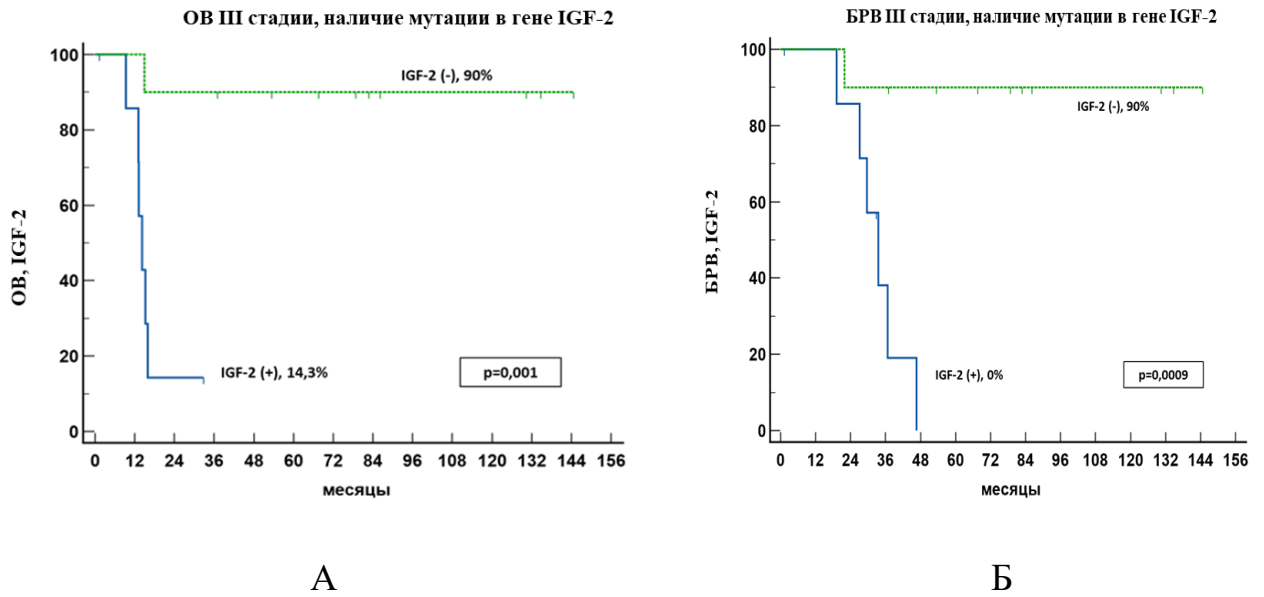
**Рисунок 3** - Безрецидивная выживаемость больных АКР в зависимости от индекса Ki-67

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.

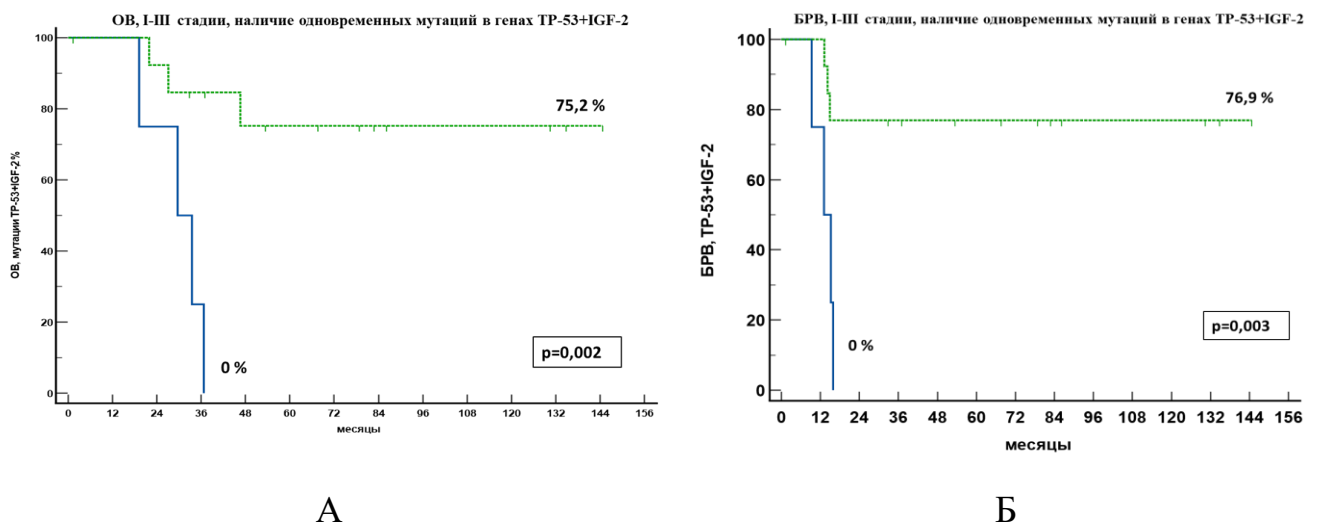
Статистически значимое влияние на выживаемость больных оказали мутации в гене IGF-2 и комбинированные мутации в генах IGF-2 и TP-53.

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  $p=0,0009$ ).



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

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



**Рисунок 4** — 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 АКР и результаты его лечения, являются объем опухоли  $\leq 200$  см<sup>3</sup> (I стадия) и отсутствие отдаленных метастазов ( $p=0,006$  и  $p<0,0001$ ). Пятилетняя общая и безрецидивная выживаемость больных АКР I и II стадий составила 100% и 71%, и 100% и 71%, соответственно, по сравнению с 17% и 14% при III стадии ( $p=0,004$  и  $0,08$ , и  $p=0,01$  и  $0,05$ , соответственно).

2. Микроскопически полная резекция опухоли (R0) у больных АКР I-III стадий оказывает достоверное позитивное влияние на результаты лечения ( $p<0,0001$ ). Пятилетняя безрецидивная выживаемость пациентов после R0-резекции составляет 85,7% против 0% после R1/R2-резекции при риске развития локального рецидива 14,3% и 100%, соответственно, ( $p<0,0001$  в обоих случаях).

3. Радикальное (R0) удаление АКР IV стадии достоверно снижает частоту локальных рецидивов и увеличивает время до прогрессирования заболевания. Риск развития локального рецидива в первые 8 мес. после R0-резекции составляет 33,3%, после R1/R2-резекции — 100% ( $p=0,03$ ). Время до прогрессирования болезни, соответственно, 10 мес. и 5,6 мес. ( $p=0,025$ ). При этом радикальность хирургического вмешательства не влияет на 2-х и 5-летнюю общую выживаемость (57,1% и 0%, соответственно).

4. Индекс Ki-67  $\geq 15$  и наличие мутаций в гене IGF-2 достоверно негативно влияют на прогноз заболевания ( $p<0,0001$  и  $p=0,0009$ ). Пятилетняя безрецидивная выживаемость больных АКР I-III стадий с индексом Ki-67  $< 15$  составляет 93,3%, с индексом  $\geq 15$  — 12,5% ( $p<0,0001$ ). Наличие мутации в гене IGF-2 снижает пятилетнюю безрецидивную выживаемость с 90% до 0% ( $p=0,0009$ ). Изолированные мутации в гене TP-53 не оказывают статистически значимого влияния на общую и безрецидивную выживаемость, однако, сочетание с мутациями в гене IGF-2 является значимым негативным фактором и снижает 2-летнюю общую выживаемость до 0%.

5. Оптимальным комплексом диагностических мероприятий у детей с АКР на дооперационном этапе является УЗИ первичной опухоли и лимфатических

узлов с последующим обязательным проведением КТ и/или МРТ брюшной полости и малого таза с внутривенным контрастированием, КТ грудной клетки, определение уровня секреции гормонов, прежде всего, адренокортикостероидов. Морфологическая диагностика должна включать тщательное изучение краев резекции и признаков распространения опухоли за пределы псевдокапсулы и венозной инвазии, а также определение индекса Ki-67 и мутаций в генах TP-53 и IGF-2.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Для получения оптимальных результатов лечения АКР у детей необходимо правильно определять стадию опухоли по критериям IPACR/COG, наиболее адаптированным для этой группы пациентов. Обязательным является проведение КТ и/или МРТ брюшной полости с внутривенным контрастированием и эндокринологическое тестирование, а при подозрении на метастазы — 18F-ПЭТ-КТ. Морфологическая диагностика должна обязательно включать оценку краев резекции и распространения опухоли за пределы псевдокапсулы и в соседние органы/ткани. Произвольный, субъективный подход к определению стадии АКР ухудшает результаты лечения.

2. Необходимо стремиться выполнить микроскопически радикальную резекцию (R0) локализованного и местнораспространенного АКР. Для этого допустимо проведение расширенного оперативного вмешательства, включающего региональную лимфодиссекцию и резекцию окружающих органов и тканей.

3. При АКР IV стадии целесообразно проведение радикального хирургического вмешательства с учетом степени диссеминации опухоли и соматического статуса пациента. При планировании операции нужно учитывать риск развития послеоперационных осложнений, чтобы не допустить неоправданной отсрочки начала химиотерапии в режиме этопозид, адриамицин, цисплатин, митотан.

4. Проведение химиотерапии EDP-M является важным этапом лечения местно-распространенного и диссеминированного АКР у детей. Необходимо предусмотреть длительное, не менее 8 курсов химиотерапии, лечение с учетом

токсичности, переносимости и ответа на терапию. Оценку следует проводить после каждых 2-х курсов. Терапию нужно проводить в рамках клинических протоколов под контролем хирурга, детского онколога и эндокринолога.

5. Операционный материал должен быть полностью исследован не только на предмет радикальности проведенной операции и наличия факторов неблагоприятного морфологического прогноза (выход опухоли за пределы псевдокапсулы, инвазия в соседние ткани/органы, венозная инвазия, поражение нижней полой вены и т.п.), но обязательным является определение индекса Ki-67 и выявление мутаций в генах TP-53, IGF-2 значимых в патогенезе АКР.

6. Учитывая высокую частоту рецидивов АКР II стадии, целесообразно создать исследовательский протокол, предусматривающий проведение химиотерапии EDP-M в объеме 4-6 курсов 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 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.