



Злюкісні пухлини кори надниркових залоз (Н3) – адренокортикальний рак (АКР) – відносять до найбільш тяжких форм онкоендокринної патології, які у разі несвоєчасної діагностики й неадекватного лікування є смертельними [1]. Останнім часом увага до пухлинних захворювань Н3 значно зросла. Під час обстеження з використанням сучасних методів топічної діагностики (УЗД, КТ, МРТ) пухлини Н3 часто діагностують як випадкову знахідку. Їх розміри становлять від кількох міліметрів до 20 см у діаметрі і більше. Такі пухлини називають інциденталомами. Пухлини розміром понад 10 см у більшості випадків є злюкісними. Особливо актуальним завданням є диференціація добрякісних і злюкісних інциденталом для визначення тактики подальшої терапії. Виявлення гормональної активності пухлини – одне з прямих показань для оперативного лікування незалежно від розмірів новоутворення чи ознак злюкісності [2].

Для успішної діагностики і лікування хворих з АКР необхідне виконання комплексу клініко-лабораторних та інструментальних досліджень, складних хірургічних втручань, післяопераційної променевої і хіміотерапії, проведення комплексних реабілітаційних заходів і тривалого диспансерного спостереження. У зв'язку з цим виникає необхідність у розробці уніфікованих підходів і прийомів при організації допомоги хворим з АКР.

АКР – рідкісна пухлина з поширеністю приблизно два випадки на 1 млн населення в рік. Спостерігається підвищення захворюваності серед дітей віком до 5 років і у дорослих віком 40-50 років. АКР частіше зустрічається у жінок (58,6%), ніж у чоловіків (41,4%) [3]. Пухлини можуть бути як гормонально-нейактивними, так і гормонально-активними з гіперсекрецією кортизолу, альдостерону, андрогенів чи естрогенів. Понад 50% АКР супроводжуються гормональною гіперсекрецією. У структурі хірургічної патології Н3 на їх частку припадає 10-12% [4]. Етіологія АКР не відома, хоча є дані про хромосомні порушення і пошкодження продукції фактора росту, що може слугувати механізмом молекулярного патогенезу АКР. Епідеміологічні дослідження демонструють збільшення ризику АКР на тлі куріння у чоловіків та використання оральних контрацептивів у жінок [5].

У процесі ембріогенезу Н3 утворюються з тканин різних морфологічних структур, які в подальшому виконують свої самостійні функції в організмі. Різний клітинний склад шарів кори й мозкової речовини Н3 визначають і різну морфологічну, клінічну й патофізіологічну поведінку пухлин, що виникає з різних структур. Унаслідок цього виділяють злюкісні пухлини коркової речовини Н3 (АКР), мозкової речовини (феохромобластома) і мезенхімальні злюкісні пухлини.

Для характеристики злюкісних пухлин кори Н3 (як з ознаками гормональної активності, так і «німіх») під час описання субстрату необхідно вказувати такі варіанти:

- аденокортикальна карцинома;
- анатомічний рак Н3.

Виділення окремої рубрики для анатомічного раку зумовлено тим, що як клініцистам, так і морфологам доводиться зустрічатися із цією злюкісною пухлиною, якій властиві характерні морфологічні риси, висока агресивність перебігу і погані прогноз, незважаючи на проведение комбінованої терапії. У виключних випадках анатомічний рак Н3 може перебігати з гормональною гіперсекрецією, що потребує свого визначення в діагнозі (наприклад, синдром Кушинга).

Ураховуючи те що характер клінічних синдромів – важливий фактор у діагностиці й лікуванні пацієнта і для прогнозу захворювання, обов'язковим є виділення їх під час формулування діагнозу. Починати встановлення діагнозу необхідно з опису субстрату хвороби – «адренокортикальний рак», що завжди слід доповнювати характерним клінічним синдромом (синдромами при змішаних пухлинах):

- синдром Кушинга;
- вірільний синдром;
- синдром Кона;
- синдром фемінізації;
- гормонально-нейактивний АКР.

Хворі з нефункціонуючими пухлинами, як правило, звертаються до лікаря зі скаргами на слабкість, біль у животі, попереку, порушення пасажу кишечнику, дизуричні розлади, субфебрілітет. Іншими, менш частими симптомами є анемія, втрата ваги, гематурия, варикоцеле, порушення ритму дихання [6]. Деякі гормонально-нейактивні («німі») пухлини не мають клінічної симптоматики. За значних розмірів ці пухлини можуть стати доступними:

A.M. Кваченюк, д.м.н., ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ

Адренокортикальний рак: лікувально-діагностичні аспекти



A.M. Кваченюк

для пальпації, викликати порушення з боку розташованих поряд органів, судин і нервів.

Більшість гормонально-активних АКР секретує кортизол, рідше пухлини секретують андрогени, естрогени чи альдостерон. Змішані форми гормональної секреції зустрічаються з частотою до 75% випадків [7]. Швидкий розвиток синдрому Кушинга, найчастіше з вірілізацією, є характерним для АКР. Перебіг гормонально-активного АКР характеризується швидким наростиранням симптоматики і прогресуючим погрішеннем стану пацієнтів, що є відмінною ознакою від подібних за клінікою захворювань на основі добрякісних пухлинних і гіперпластичних процесів у Н3 (хвороба Іценко-Кушинга).

Необхідно вказати на певну послідовність розвитку клінічних синдромів при гормонально-активному АКР. Найбільш ранніми ознаками АКР з клінікою синдрому Кушинга є порушення статової функції, збільшення маси тіла, гіпертонія, зміна стану шкіри й зовнішності. Пізніше приєднуються остеопороз, розлади вуглєводного обміну. У хворих спостерігається виражене диспластичне ожиріння з переважним скупченням жиру в ділянці обличчя, плечового пояса, передньої черевної стінки з витонченням кінцівок за рахунок проксимальних аміотрофій, гіперемія й одутливість обличчя (матронізм). Шкіра стає сухою, її тургор знижується, з'являються типові широкі, звивисті, синюшно-багряні ознаки розтягнення («страй»), які локалізуються на тулубі, кінцівках [8]. Паралельно спостерігаються різного ступеня гірсутизм, наявність вугрового висипу, ламкість шкірних судин.

При АКР з вірільним синдромом первими виникають порушення статової функції, а потім приєднуються явища маскулінізації і дефемінізації у жінок. Проявами вірільного синдрому є гігіпазія грудних залоз, зміна тембуру голови, поява вугрового висипу на шкірі, випадіння волосся на голові, гіпертрофія клітора. Паралельно реєструють аменорею, безпліддя, нерідко – артеріальну гіпертонію. У дітей клініка супроводжується синдромом несправжнього передчасного статевого дозрівання за ізосексуальним типом у хлопчиків і гетеросексуальним – у дівчаток.

Клініка АКР із синдромом Кона у більшості випадків характеризується артеріальною гіпертонією, тахікардією, м'язовою слабкістю (міастенією) [9]. Ступінь вираження міастенії може варіювати від легкої м'язової слабкості до тяжких псевдопаралітических станів. Характерними є зниження концентраційної функції нирок, поліурия, полідипсія, ніктурія, пілонефрити.

АКР із синдромом фемінізації – дуже рідкісна пухлина, яка описана в чоловіків. Клініка супроводжується розвитком елементів фемінізації (зміна тілобудови за жіночим типом, гінекомастія), атрофією яєчок, імпотенцією, іноді гіпертонією, збільшенням маси тіла.

За наявності певного клінічного синдрому гіперкортицизму проводять відповідні гормональні дослідження. У разі синдрому Кушинга визначають рівень вільного кортизолу й адренокортикотропного гормона у плазмі, у добовій сечі – 17ОКС і 17КС, уміст вільного кортизолу, виконують функціональні проби (за показаннями) – малу і велику дексаметазонову пробу [10].

У хворих на вірільний синдром досліджують тестостерон, дегідроістандростерон (ДГЕА) у крові й сечі, 17КС у добовій сечі. Для діагностики синдрому Кона необхідне визначення рівня альдостерону й активності реніну в плазмі, вільного альдостерону в добовій сечі, проведення марлевої проби; за наявності ознак фемінізації – дослідження рівня сумарних і фракційних естрогенів у крові й сечі.

У випадках виявлення пухлини кори Н3 без клінічних ознак гормональної активності обов'язково визначають уміст кортизолу, 17ОКС, 17КС, альдостерону, реніну, тестостерону, ДГЕА, естрогенів, оскільки низка новоутворень супроводжується підвищеним секреції тих чи інших груп гормонів, але вона є недостатньою для розвитку відповідної клінічної картини (субклінічний перебіг) [11]. Наявність ознак гіперсекреції є прямим показанням для оперативного лікування.

Сучасним неінвазивним методам дослідження (УЗД, КТ, МРТ) властиві достатня точність і здатність виявляти пухлини Н3 до 0,5-1 см у діаметрі [12].

Розмір пухлини, виміряної за допомогою КТ чи МРТ, є одним із показових критеріїв злюкісності. Численні статистичні дослідження свідчать, що пухлини кори Н3 до 4 см у діаметрі рідко бувають злюкісними (рис. 1). Коли вони перетинають зазначену межу, вірогідність їх злюкісності різко зростає (рис. 2). Пухлини розміром понад 6 см у 80% випадків є злюкісними [13]. Ураховуючи агресивну природу АКР, небезпечною є тактика спостереження за пухлиною, що збільшується, розміром ≥4 см. Тому пухлини понад 4 см у діаметрі підлягають оперативному видаленню, навіть якщо відсутні переконливі ознаки малігнізації за даними КТ чи МРТ [14].

Значимість КТ і МРТ різко зростає у разі виявлення «німіх» пухлин діаметром менше 4 см [15]. Критеріями злюкісності за даними КТ і МРТ є гетерогенність, неправильна форма (рис. 3, 4) і нечіткий контур пухлини (рис. 5, 6), наявність переривистої капсули, кальцифікатів, вогнищ некрозу (рис. 7). Додатково до МРТ-ознак злюкісності відносять щільність сигналу за T2-зажеженим зображенням –

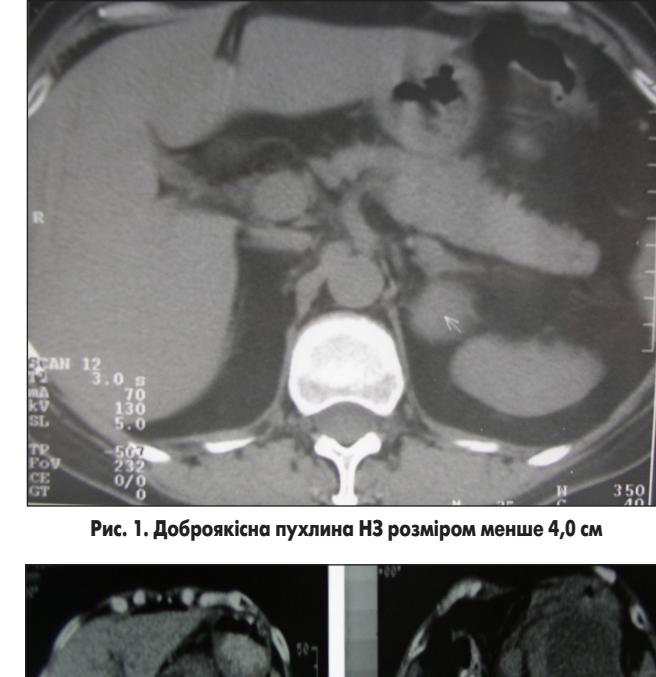


Рис. 1. Добрякісна пухлина Н3 розміром менше 4,0 см

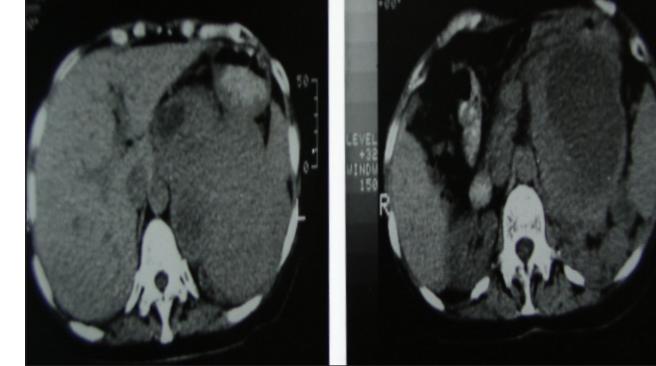
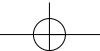


Рис. 2. Велика злюкісна пухлина лівої Н3, яка проростає верхній поліс лівої нирки

при аденомах присутня низька щільність сигналу порівняно з печінкою (співвідношення пухлина/печінка <1,4), АКР і метастази в Н3 більш щільні (співвідношення пухлина/печінка 1,2-2,8). Феохромоцитома зазвичай найбільш щільна (співвідношення пухлина/печінка >3). Використання показника щільноти сигналу для диференціації добрякісних і злюкісних уражень Н3 не завжди можливе, оскільки в деяких випадках зареєстровано хибнопозитивні і хибненегативні результати. Модифікація в МРТ-техніці може бути корисною для диференціації добрякісних і злюкісних пухлин. Модифікація полягає у внутрішньовенному введені гадолінію: аденоми демонструють незначне накопичення препарату і швидке його вимивання. До модифікації відносять і T1-зажежену хімічну зміну зображення (різниця в ліпідному вмісті між добрякісними і злюкісними пухлинами). На користь злюкісного процесу свідчать гетерогенність структури пухлини, неправильна форма, нечіткі межі, крововиливи на КТ, недостатність жирової щільноти за МРТ-зажежннофазовим градієнтом зображення чи гетерогенним сигналом на T2-зажеженому МРТ-зображені. У випадках, коли пухлина має розміри



<4 см, але наявні чіткі ознаки злойкісності за даними КТ чи МРТ, спостереження є невиправданим і такі пухлини також підлягають хірургічному видаленню.

Таким чином, гормонально-неактивні пухлини розміром ≥4 см без ознак злойкісності за даними топічних методів дослідження підлягають хірургічному лікуванню, якщо вік і загальний соматичний стан хворого дозволяють це зробити. За наявності принаймні однієї ознаки малігнізації згідно з даними обстеження пухлина підлягає видаленню незалежно від розміру. Також показанням для оперативного втручання є пухлини будь-якого розміру у разі реестрації гормональної гіперпродукції.

Тонкоголкова аспіраційна пункцийна біопсія (ТАПБ) є важливим морфологічним методом підтвердження злойкісності новоутворення. У зв'язку з топографічними особливостями локалізації НЗ проведення ТАПБ пухлин невеликих розмірів (до 3 см) може асоціюватися з певними технічними труднощами, і виконання процедури в низці випадків є неможливим [16]. Це стосується насамперед хворих з ожирінням, вираженим метеоризмом кишечнику. При нормо- чи гіпостенічній тілобудові пацієнта підготовлений спеціаліст під контролем УЗД чи КТ без труднощів проводить ТАПБ пухлин розмірами 2 см і більше. Якщо дозволяють технічні можливості її відсутні достовірні ознаки злойкісності згідно з даними клінічного і топічного дослідження, виконання ТАПБ пухлини НЗ є вкрай бажаним як під час підготовки хворого до операції (для визначення адекватності хірургічного втручання), так і у випадку динамічного спостереження за пацієнтами (при гормонально-неактивних пухлинах до 4 см у діаметрі) для впевненості в доброкісному генезі захворювання.

ТАПБ в обов'язковому порядку слід проводити за наявності ізольованої пухлини НЗ в осіб, які мають в анамнезі діагностований рак іншої локалізації, або якщо є клінічні, лабораторні чи топічні дані про первинну карциному поза надирковою локалізацією. Наявність двобічної пухлини НЗ сама по собі викликає підозру щодо метастатичного походження хвороби, і, окрім ТАПБ, необхідне повне онкологічне обстеження пацієнта.

У разі виявлення пухлини іншої локалізації виконують її пункцийну біопсію для порівняльного морфологічного аналізу з результатами ТАПБ пухлини НЗ. За наявності даних про видалення злойкісної пухлини поза надирковою локалізацією необхідне порівняння патоморфологічних препаратів первинної операції з результатами ТАПБ пухлини НЗ. У НЗ часто локалізуються двобічні метастази ракових пухлин легенів, молочних залоз, шлунку, підшлункової залози, товстої кишки й нирок, а також меланоми і лімфоми. У випадках наявності меланоми чи анамнестичних даних про її видалення проведення ТАПБ пухлини НЗ є невиправдано ризикованим.

I, нарешті, методи інтраопераційної діагностики АКР – інтраопераційна ревізія пухлини і регіонарних колекторів лімfovідтоку та метод інтраопераційної експрес-цитології. Якщо до операції немає ознак злойкісності, хірург зобов'язаний макроскопічно оцінити пухлину й перевірити паранефральну, парааортальну і паракавальну клітковину. Злойкісні пухлини зазвичай мають більші розміри, неправильну форму, бугристу поверхню, схильні до адгезії та інвазії в оточуючі органи і тканини. Під час ревізії клітковини заочеревинного простору хірург оцінює стан лімфатичних вузлів і можливості їх метастатичного ураження. Найчастіше АКР метастазує в клітковину воріт нирки. Потім за частотою метастазування слідує паранефральна, паракавальна і парааортальна клітковина. Зона ревізії лімfovідтоків – від малого таза каудально до нижньої поверхні печінки (справа) чи селезінки (зліва) краніально. У разі виявлення макроскопічних ознак злойкісності первинної пухлини чи наявності метастатично уражених лімfovізул проводяться, окрім адреналектомії з пухлиною, диссекцію лімfovізул заочеревинного простору.

Досить інформативним є експрес-метод цитологічного дослідження інтраопераційних мазків-відбитків видаленої первинної пухлини: пухлина розтинається поза зоною операції, і з розтинів беруть мазки для наступного мікроскопічного дослідження. Інформативність методу досягає 90-95%.

Якщо клінічні, топічні, інтраопераційні, морфологічні методи не виявляють малігнізації, оперативне втручання обмежується адреналектомією з пухлиною. За розмірів пухлини до 6 см можливе проведення ендоскопічної операції. За наявності ознак малігнізації застосування ендоскопічної техніки протипоказане у зв'язку з ризиком інтраопераційної дисемінації пухлини і неможливістю проведення повної дисекції лімfovізул заочеревинного простору.

На відміну від сучасних класифікацій стадійності для солідних пухлин система стадійності АКР групує хворих за розмірами, ознаками адгезії, безпосередньої інвазії в оточуючі органи і позитивного метастатичного ураження регіонарних колекторів лімfovідтоку, наявності віддалених метастазів (табл.). Крім того, у формульовані діагнозу обов'язковим є позначення стадії процесу згідно з TNM-системою [17].



Рис. 3. Нечіткі межі злойкісної пухлини правої НЗ

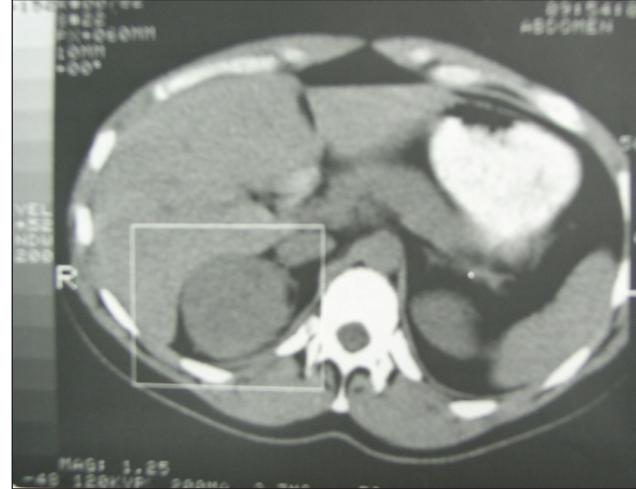


Рис. 4. Чіткі межі доброкісної пухлини правої НЗ

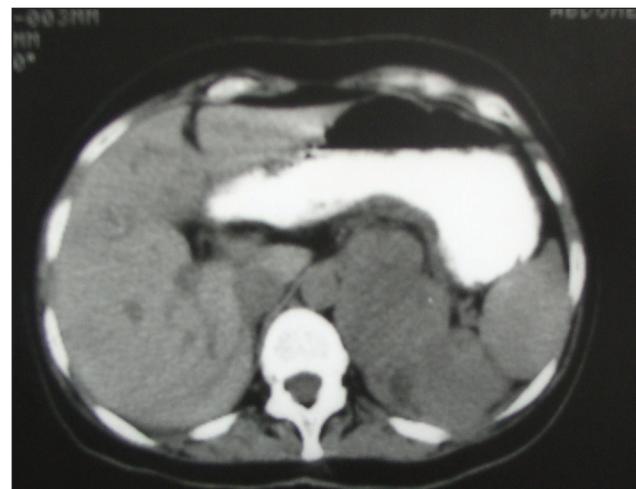


Рис. 5. Неправильна бугриста форма злойкісної пухлини лівої НЗ

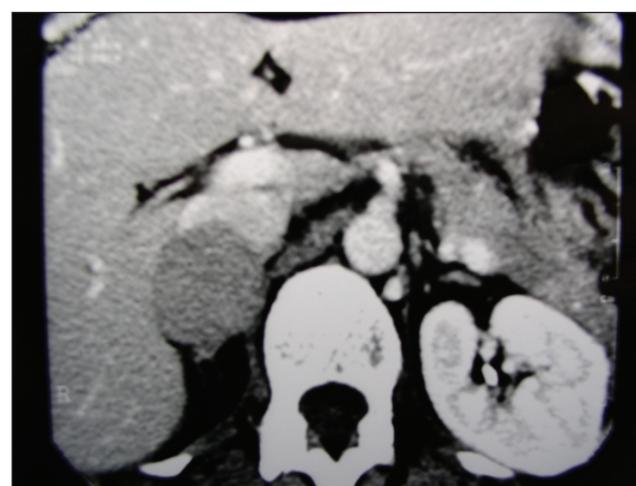


Рис. 6. Правильна форма доброкісної пухлини правої НЗ з однорідною структурою

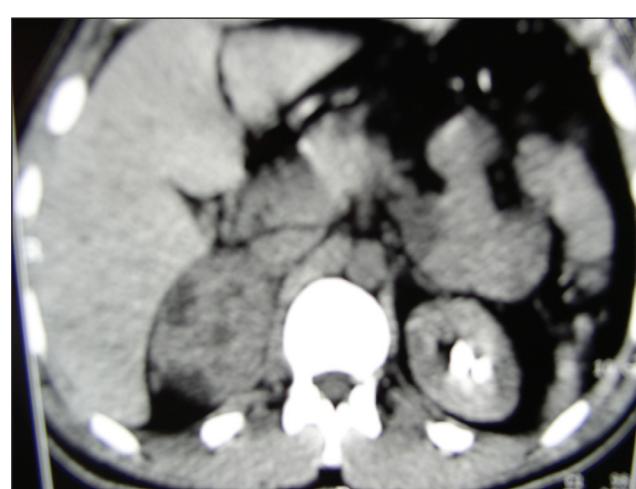


Рис. 7. Злойкісна пухлина правої НЗ, яка має неоднорідну структуру

Таблиця. Стадійні системи для АКР

Стадія	TNM
I	T1 (<5 см, без інвазії), N0, M0
II	T2 (>5 см, без інвазії), N0, M0
III T3N0M0, T1-3N1-2M0	T3 (будь-який розмір пухлини, але локальна інвазія в оточуючу клітковину, без втягнення оточуючих органів, пряме проростання пухлини в НПВ чи ниркову вену) та/або N1-2 (ураження регіонарних лімfovізул: N1 – паранефральні лімfovізулі; N2 – парааортальні, паракавальні), M0
IV T4N0M0, T1-4N1-2M0 T1-4N0-2M1	T4 (будь-який розмір пухлини, з інвазією в оточуючі органи) та/або фіксовані уражені лімfovізулі та/або M1 (віддалені метастази)

Примітка: НПВ – нижня порожнинна вена.

Для відпрацювання оптимальної хірургічної тактики особливо важливим є вивчення шляхів локального поширення АКР, оскільки радикальність втручання залежить насамперед від можливості одночасного повного видалення пухлини і регіонарних метастазів.

Регіонарне метастазування АКР в більшості випадків відбувається лімфогенно. Вкрай рідко зустрічається імплантаційне (ятрогенне) регіонарне метастазування як результат попереднього оперативного втручання. Найчастіше імплантаційне метастазування спостерігається після спроби ендоскопічного видалення АКР. Віддалені метастази здебільшого утворюються у разі гематогенного поширення (легені, печінка, кістки хребта, таза, кістки черепа, ключиці, головного мозку). Але лімфогенний шлях віддаленого метастазування відіграє не меншу роль (контрлатеральна НЗ, черевна порожніна, малий і великий сальники, підшлункова залоза, надключичні і пахові лімfovізулі).

Регіонарні метастази виявляють у 35-40% хворих із встановленим діагнозом АКР. Пухлина найчастіше метастазує в лімfovізулі паранефральної клітковини (до 50% регіонарних метастазів). Особливо характерним для метастазування в цей регіонарний колектор є ураження лімfovізул воріт нирки, що в деяких випадках може супроводжуватися інвазією в ниркову ніжку і, як наслідок, спонукає хірурга проводити нефректомію. Паранефральні метастази можуть зустрічатися від верхнього полюса нирки і поширюватися по клітковині донизу за ходом сечового ду до малого таза. Ураження паранефрального колектора відповідає N1 стадії TNM-класифікації. У 40% випадків спостерігається метастазування в парааортальній (зліва) і паракавальній (справа) регіонарні колектори лімfovідтоку, що відповідає N2 стадії TNM-класифікації. Метастазування в парааортальні і паракавальні лімfovізулі часто супроводжується інвазійним ростом у м'язи спини. Значно рідше (10% випадків) АКР метастазує в піддіафрагмальні і підпечінкові лімfovізулі, парієтальну очеревину та ниркову паренхіму. За нашими даними, близько 30% хворих мали поодинокий ізольований метастаз, тоді як решта (70%) – численні метастази в одному чи декількох регіонарних колекторах.

Установлення діагнозу АКР є абсолютним показанням для хірургічного втручання. У наш час у зв'язку з більшими можливостями оперативної техніки, методів знеболювання й інтенсивної терапії, використанням нових медикаментозних засобів показання для операції значно розширилися. Загальний тяжкий стан хворих, розміри пухлини й навіть наявність віддалених метастазів не є протипоказаннями для оперативного лікування. Видалення основного пухлинного вогнища відкриває перспективи для подальшого впливу хіміотерапії на віддалені метастази (рис. 8, 9).

Останнім часом дедалі ширше використовують методику debulking surgery – розвантажувальні онкологічні хірургічні втручання, які полягають у резекційних процедурах при неоперабельних пухлинах, що призводить до значного зменшення резидуальної пухлинної маси, подальший вплив на яку хіміотерапії і/або променевої терапії стає більш ефективним. Крім того, найчастіше висновки про операційну можливість пухлини можна робити лише під час втручання. Неоперабельними можуть вважатися пацієнти в термінальній стадії захворювання з поширеними пухлинами, численними віддаленими метастазами, незворотними порушеннями з боку серцево-судинної системи, печінки, нирок, які є абсолютною противоказаннями для наразу козу операції. Решта методів лікування (хіміотерапія, променева терапія, симптоматичне лікування) є додатковими до хірургічного, і їх слід застосовувати в комплексі терапії АКР. Комбінація хірургічного втручання з хіміотерапією забезпечує більш високу ефективність лікування й підвищує виживаність пацієнтів. Призначення променевої терапії і хіміотерапії без операційного лікування показане в неоперабельних випадках для симптоматичного лікування.

Продовження на стор. 56.



Адренокортиkalний рак: лікувально-діагностичні аспекти

Продовження. Початок на стор. 54.

Повне хірургічне видалення пухлиної тканини – єдиний потенційно ефективний метод терапії АКР. Найважливішим прогностичним фактором хвороби є можливість виконати повне видалення пухлини і регіонарних метастазів. Пациєнти, яким було проведено нерадикальне видалення пухлиної тканини (менше, ніж тотальне видалення первинної пухлини, чи тотальне видалення первинної пухлини, але із залишеними неопераційними метастазами), мають вкрай поганий прогноз і середню виживаність менше року.

Ендоскопічна адреналектомія є непридатною для АКР і має застосуватися для доброкісних пухлин НЗ, менших за 5 см у діаметрі [18]. Тому якщо під час диференційної діагностики неможливо виключити АКР, необхідно виконати відкриту операцію для проведення

(рис. 10-13). Приблизно у 10% пацієнтів через неможливість мобілізувати нирку без ризику пошкодження її паренхіми й судин, при масивному проростанні нирки пухлиною доводиться виконувати нефректомію.

Після мобілізації та низведення нирки починають мобілізацію пухлини спочатку по латеральному і верхньому контуру, а потім – по медіальному. Останній етап є найбільш відповідальним і складним, оскільки пов'язаний з необхідністю ідентифікації і лігуванням судинної ніжки пухлини – центральної вени НЗ, яка справа у вигляді короткого (2-6 мм) стовбура впадає в НПВ, а зліва (5-15 мм) – у ниркову вену. У процесі виділення пухлини основним завданням є попередження пошкодження оточуючих органів, магістральних судин (зліва – нирки й ниркові судини, підшлункова залоза, справа – печінка, НПВ, нирка і ниркові судини) і забезпечення надійного гемостазу. Поступово мобілізують пухлину, виділяють і лігують

центральну вену НЗ і судини, які живлять пухлину. Пухлину одним блоком з НЗ й оточуючою клітковиною видаляють. Після видалення пухлини виконують ревізію її ложа. Виявлені судини за можливості, обробляють діатермокоагуляцією для забезпечення онкологічної абластичності оперативного втручання.

Наступним етапом операції є обов'язкова систематична радикальна паранефральна, парааортальна чи паракавальна дисекція (рис. 14-17):

- виділяють паранефральну клітковину, починаючи з верхнього полюса нирки до septi fasciales reni і від fascia retrorenalis до fascia retrorenalis з обов'язковою «скелетизацією» воріт нирки;
- виділяють парааортальну чи паракавальну клітковину (textus cellulosus retroperitonealis) від promontorium до fascia diaphragmatica і від fascia retroperitonealis до fascia quadrata та від фасціального вузла (місця сполучення паріетальної очеревини, внутрішньочеревної і заочеревинної фасції).

Проводять «скелетизацію» НПВ при правобічних операціях і аорти при лівобічних на вказаних рівнях. Оперативний прийом завершується підведенням до ложа пухлини активного дренажу. Закінчуєчи операцію, необхідно ретельно й анатомічно відновити цілісність рані, одночасно намагаючись не брати до швів великих масивів м'язів, щоб уникнути їх ішемізації. Операція виконується в один етап і дозволяє досягти максимальної онкологічної радикальності.

Основним методом у лікуванні АКР є хірургічний [19]. Проте медикаментозна терапія також відіграє важливу роль у комплексному лікуванні цієї патології. Виділяють два основні види хіміотерапії пухлин НЗ – специфічну антигормональну і загальну хіміотерапію. Необхідність і мета застосування лікарських засобів залежать від кожного конкретного випадку. Медикаментозну терапію використовують для передопераційної підготовки, з метою профілактики рецидивів і метастазів у післяопераційному періоді, для паліативного лікування неопераційних пухлин чи у разі генералізації процесу. Незважаючи на розвиток оперативної техніки, нерідко технічно важко (часто – й неможливо) повністю видалити пухлину тканину. Може відбуватися розрив капсули пухлини, коли немає впевненості в максимально повному видаленні регіонарних метастазів чи передопераційно діагностують віддалені метастази, – у цих випадках призначення фармакотерапії АКР є обов'язковим.

Основними завданнями фармакотерапії АКР є гальмування росту пухлини та її медикаментозна руйнація. За гормональної активності АКР не менш важливим завданням є пригнічення гормональної гіперпродукції пухлини чи блокування дії гормонів, що в багатьох випадках сприяє подовженню життя й полегшенню страждань хворих. До арсеналу засобів медикаментозного лікування АКР, особливо при застосуванні комбінованих схем, включають загальні цитостатичні препарати (доксорубіцин, блеоміцин, етопозид, цисплатин). У разі гормонально-неактивного АКР призначають хіміопрепарати загальної цитостатичної дії. Використання антигормональних лікарських засобів недоказане [20].

Найбільш широко застосовуваним у лікуванні АКР є мітотан, який викликає гальмування біосинтезу кортикостероїдів і деструкцію пухлини. Авторами запропоновано кілька режимів прийому мітотану як у якості монотерапії, так і як компонента комплексного лікування, що включає хірургічне втручання, променеву, хіміотерапію загальної дії, симптоматичне лікування.

За необхідності препарат призначають для передопераційної підготовки тяжким хворим, які через свій стан не можуть бути негайно операції. Зазвичай пацієнти приймають мітотан одним курсом по 4-8 г/добу протягом 2-3 тижнів. Після прийому вже 50-70,0 г препарату спостерігається стабілізація загального стану хворих, знижується рівень гормонів, покращуються низка метаболічних показників, функції серцево-судинної системи, органів дихання, паренхіматозних органів і з'являється можливість проведення оперативного втручання з меншим ризиком.

В обов'язковому порядку препарат застосовують з метою симптоматичної терапії після нерадикальних операцій, в інопераційних випадках, у разі виникнення неопераційного рецидиву пухлини, генералізації процесу після операції, наявності віддалених метастазів. Таким пацієнтом препарат призначають у максимально толерантних дозах (6-10 г/добу) для постійного прийому.

Хворим після потенційно чи умовно радикальних операцій препарат також призначають у максимально толерантних дозах до 8-12 г/добу протягом якомога тривалішого періоду. Паралельно необхідно застосовувати гепатопротекторні препарати.



Рис. 8. Метастаз АКР із синдромом Кушинга в печінці

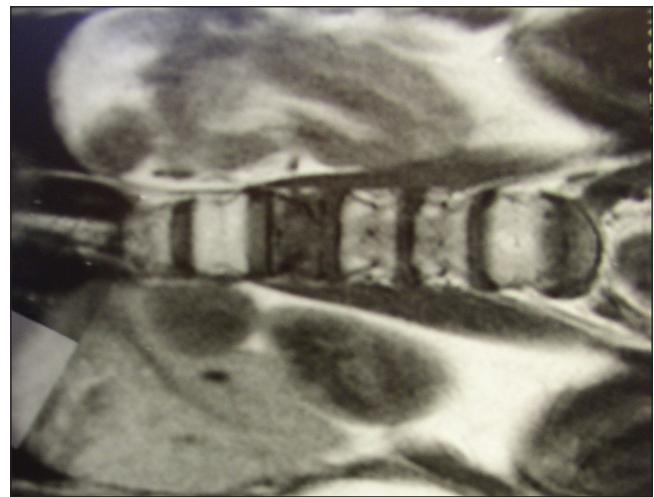


Рис. 9. АКР правої НЗ з метастазом у хребті (L2)

ен bloc-резекції пухлини і дисекції заочеревинного простору в разі необхідності.

Одним з основних факторів, що визначає успішність оперативного втручання, є вибір адекватного доступу. Останній за мінімальної травматичності і максимальної безпеки для хворого має забезпечити вільне маніпулювання для хірурга і можливість проведення операції в повному обсязі. Нині описано близько 50 доступів до НЗ, які можна розділити на три групи – лапаротомні, трансторакальні, транслюмбалні (екстраперitoneальні). Оптимальними є транслюмбалні, екстраперitoneальні доступи. Розкриття грудної чи черевної порожнини недоцільне у зв'язку із загрозою розвитку інфекційних ускладнень (перитоніт, емітіема плеври), імплантації метастазів.

В Інституті ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України розроблено методику операції при злокісніх пухлинах НЗ, що включає не тільки повне видалення первинної пухлини одним блоком із НЗ, а й радикальне видалення лімfovузлів паранефрального, парааортального і паракавального колекторів.

Операцію виконують таким чином: проводять екстраперitoneальну люмботомію за Гірголовом з резекцією XI i/або XII пари ребер, розкривають фасцію Томпсона, мобілізують нирку і виконують її тракцію каудально. Процес видалення пухлини починається з оцінки її взаємовідношень з ниркою і мобілізації останньої. За великих розмірів пухлини може досягти воріт нирки, нерідко ротує і зміщує її донизу; тоді виникають труднощі при відокремленні пухлини від елементів ниркової ніжки. Як крайні випадки спостерігаються ситуації, за яких нирка опиняється майже повністю «впятою» в пухлинний конгломерат

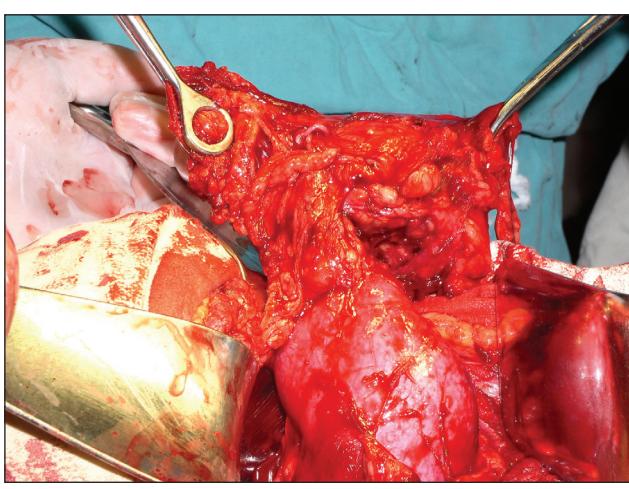


Рис. 10. Інвазія первинної пухлини і конгломерату з регіонарних метастазів у верхній полюс нирки

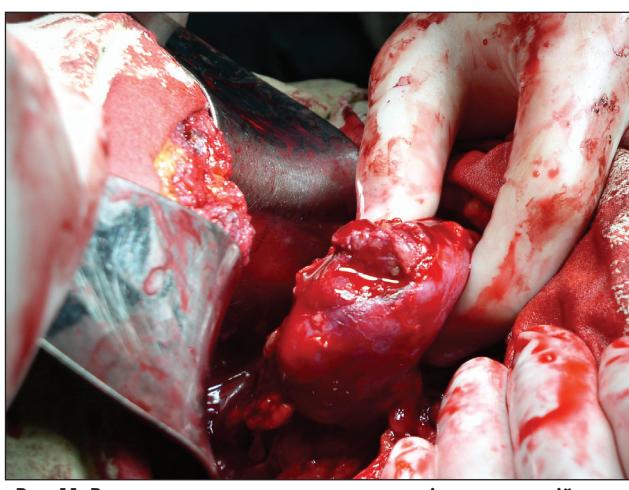


Рис. 11. Резидуальна пухлинна тканина, що інвазує верхній полюс нирки, після виконання адреналектомії (перед резекцією нирки)

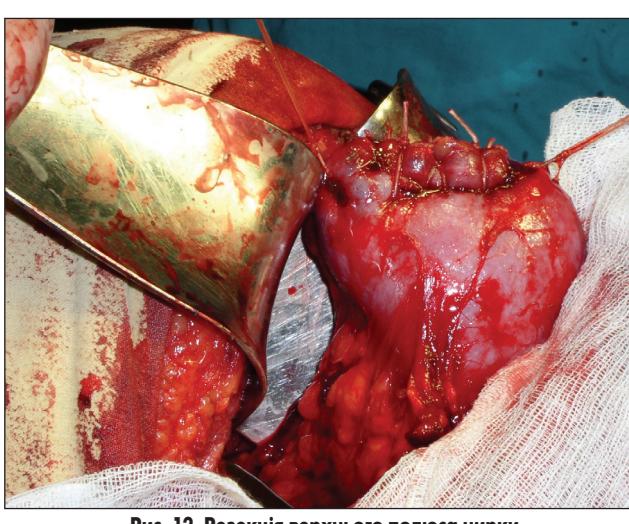


Рис. 12. Резекція верхнього полюса нирки

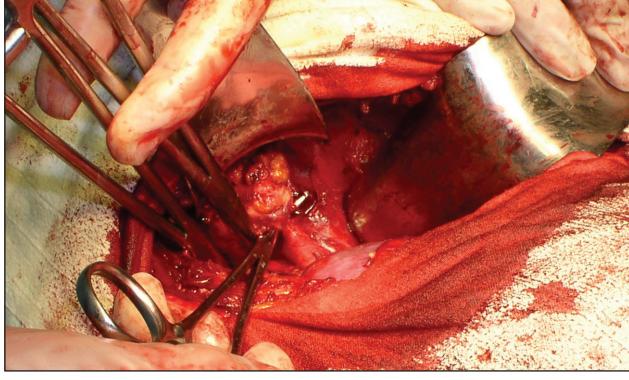


Рис. 13. Процес візуалізації і лігування центральної вени

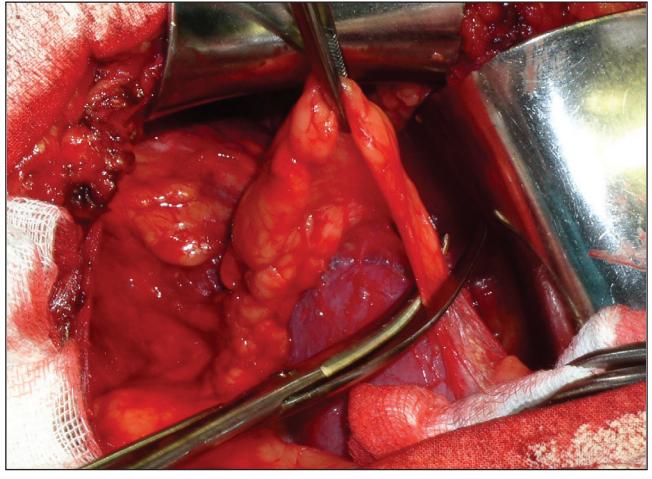


Рис. 14. Видалення паранефральної клітковини з дорсальної і вентральної поверхні нирки

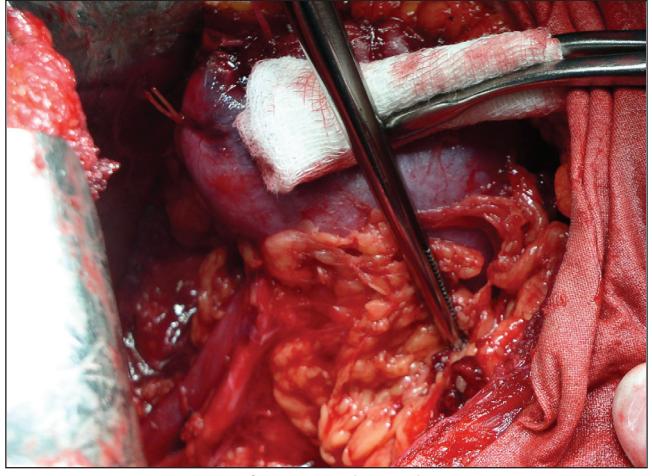


Рис. 15. «Скелетизація» воріт нирки

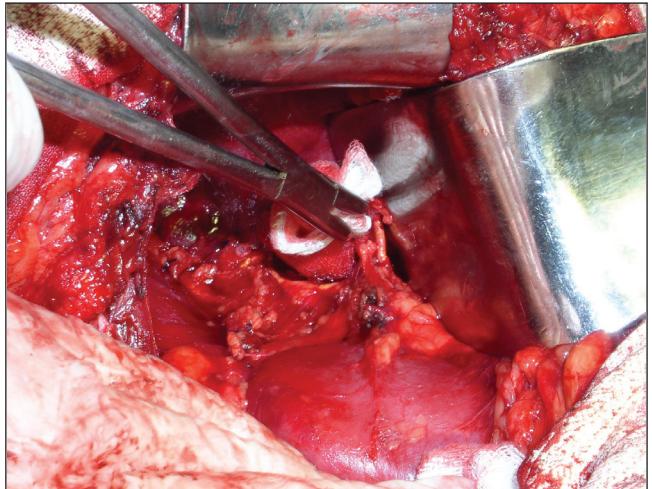


Рис. 16. Виконання паракавальної дисекції

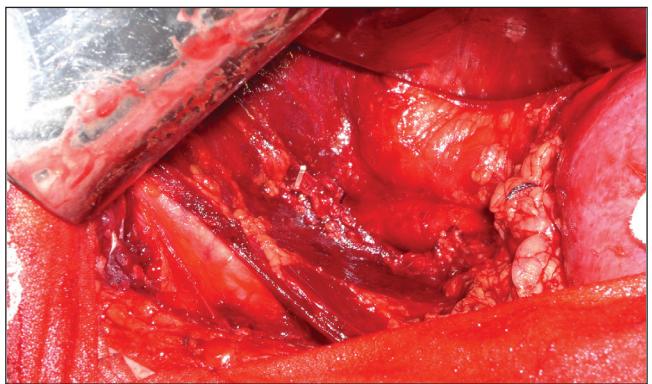


Рис. 17. Вид операційної рані після проведення паараортальної дисекції («скелетизація» аорти)

Використання максимально толерантних доз мітотану часто супроводжується гастроінтестинальними (анорексією, нудотою, блівленням) і неврологічними (сонливістю, дратливістю) побічними ефектами, які зазвичай розвиваються рідше й менш виражені на тлі застосування гепатопротекторних і симптоматичних засобів. Слід зазначити, що прийом мітотану значно легше переноситься більшістю хворих порівняно з традиційною хіміотерапією, а ефективність препарату для лікування АКР значно вища, ніж інших хіміотерапевтичних засобів.

Системну хіміотерапію, що, як правило, включає етопозид, доксорубіцин і цисплатин (ЕДЦ), зазвичай використовують для лікування пізніх стадій хвороби і у пацієнтів, у яких терапія мітотаном була неефективною, а також для лікування низькодиференційованого і анапластичного АКР [21]. Курс ЕДЦ (етопозид 100 мг/м² на 5-й, 6-й, 7-й день; доксорубіцин 20 мг/м² на 1-й, 8-й день; цисплатин 40 мг/м² на 2-й, 9-й день) повторюють кожні 4 тижні. Планується до шести циклів.

Монотерапія одним із системних хіміопрепаратів неефективна, але в комбінації з мітотаном спостерігається виражений клінічний ефект. При цьому можливе

зниження дози мітотану, що особливо важливо для хворих з низькою переносимістю препарату. Цисплатин по 75-100 мг/м² кожні 3 тижні комбінують з мітотаном (4-5 г/добу), що викликає до 50% рівня відповіді на хіміотерапію.

Ще одним препаратом в арсеналі фармакотерапії гормонально-активного АКР є метирапон, який блокує фінальну стадію (11β-гідроксилювання) синтезу кортизолу. Метирапон призначають по 750 мг/добу, і препарат має швидку дію. Унаслідок особливостей впливу лікарського засобу стимулюється синтез андрогенів, що викликає гіпогіпогіпопроталамічний розвиток. Метирапон є ефективним препаратом другого ряду для контролю секреції кортизолу; він не є цитотоксичним агентом.

Кетоконазол – антигрибковий імідазол, який зумовлює інгібіцію стероїдного синтезу в гонадах і НЗ. Кетоконазол ефективно знижує рівень циркулюючих андрогенів. На відміну від мітотану кетоконазол є потужним інгібітором синтезу холестерину, але має більш виражену гепатотоксичність. Препарат ефективний при гіперкортицизмі, викликаному АКР, а також демонструє антипроліферативну дію.

Аміноглютетимід блокує перетворення холестерину в прогенолон у всіх тканинах і тим самим знижує синтез кортизолу, альдостерону й естрогенів. Інгібіція ароматази спричиняє послаблення антиестрогенного ефекту і може бути використана тільки для симптоматичного лікування АКР [22]. Застосування препарату обмежується значними побічними ефектами (гіпотиреоз, шкірний висип, ліхоманка). Прийом антигормональних засобів може супроводжуватися розвитком хронічної надніиркової недостатності внаслідок пригнічення функції НЗ, що залишилася, і блокування резидуальної пухлинної тканини, метастазів. Розвиток гіпокортицизму не є приводом для відміни цих препаратів. Хворим призначають замісну терапію кортизолом у фізіологічних дозах (25-50 мг/добу).

RU 486 (міфепристон) є антагоністом глюкокортикоїдних рецепторів. Застосування його в дозах від 5 до 20 мг/добу сприяє швидкому клінічному ефекту. Єдиним недоліком є той факт, що складно стежити за рівнем відповіді, оскільки вміст кортизолу не знижується і гіпокортицизм лабораторно діагностувати важко (необхідно оцінювати гіпокортицизм за рівнем глукози в крові). Водночас, як і аміноглютетимід, міфепристон можна використовувати тільки для симптоматичного лікування АКР.

Таким чином, на відміну від мітотану решта препаратів (метирапон, кетоконазол, аміноглютетимід, RU 486) не мають адренокортикоїдного ефекту, тому можуть призначатися тільки з метою контролю гіперкортицизму, а не як протипухлинні засоби.

Променева терапія як додатковий метод лікування АКР після виконання повного хірургічного видалення пухлини малоєфективна [23]. Крім того, вона може поглиблювати гастроінтестинальні розлади, що виникають у процесі лікування на тлі проведення хіміотерапії. Відмічено ефективність променевої терапії як паліативного методу за впливом на болісні кісткові метастази АКР. Променева терапія в комбінації з мітотантерапією і хіміотерапією загальної дії зрідка може застосовуватися перед спробою хірургічного видалення сумнівно операбельних пухлин. У такому випадку пухлина може зменшуватися в розмірах, ознаки інвазивності будуть вираженні слабше. Променева терапія може бути рекомендована в комплексі лікування анапластичного АКР, оскільки останній є найбільш агресивною формою АКР і має несприятливий прогноз, навіть незважаючи на ранню діагностику.

ВИСНОВКИ

1. Адренокортиkalний рак – агресивна швидкопротрасуюча злокісна пухлина, за якої тільки своєчасна діагностика і наступне адекватне комбіноване лікування можуть забезпечити тривалу ремісію.

2. Методи топічної діагностики (УЗД, КТ, МРТ) є достовірними методами візуалізації пухлини НЗ і можуть у низці випадків визначити злокісний характер ураження.

3. ТАПБ пухлини НЗ – досить достовірний метод доопераційної діагностики злокісного процесу в НЗ. Однак у зв'язку з інвазивністю й наявністю певних анатомічних особливостей розташування пухлини НЗ ТАПБ у деяких випадках виконувати неможливо. При цьому ТАПБ пухлини НЗ необхідно проводити у більшості хворих, якщо за допомогою інших методів неможливо здійснити диференціацію доброкісних і злокісних пухлин НЗ.

4. Інтраопераційна експрес-цитологія є неінвазивним інформативним методом діагностики АКР. Інтраопераційну експрес-цитологію слід обов'язково проводити всім хворим, якщо достовірно не встановлено злокісну природу ураження до операції.

5. У разі встановлення діагнозу АКР мінімальний обсяг оперативного лікування має забезпечувати адrenalectомію з пухлиною єдиним блоком і проведення

в обов'язковому порядку систематичної дисекції лімfovузлів паранефрального, парааортального (зліва) і паракавального (справа) колекторів.

6. Мітотантерапія – найбільш прийнятний метод медикаментозного впливу на АКР, який необхідно комбінувати з хірургічним для досягнення радикальності лікування. Мітотан при АКР призначають у максимально толерантних дозах для постійного прийому (за можливість протягом якомога тривалішого періоду). Хіміотерапевтичні препарати загальної дії можна використовувати у пацієнтів з поширеним процесом у комбінації з мітотаном при гормонально-неактивному АКР чи у разі резистентності до мітотану.

7. Променева терапія має обмежене терапевтичне значення і може використовуватися як симптоматичний засіб впливу на болісні кісткові метастази. В інoperабельних випадках допускається застосування променевої терапії в комбінації з іншими методами лікування для подовження життя і полегшення страждань хворого.

Література

- Молашенко Н.В. Объемные образования надпочечников (диагностика и дифференциальная диагностика / Н.В. Молашенко, М.Ю. Юкина, Т.В. Солдатова, Е.А. Рогаль // Проблемы эндокринологии. – 2010. – № 1. – С. 48-56.
- Бельцевич Д.Г. Инциденталома надпочечников / Д.Г. Бельцевич, Н.С. Кузнецова, Т.В. Солдатова, В.Э. Ванущко // Эндокринная хирургия. – 2009. – № 1 (4). – С. 19-23.
- Кваченюк А.М. Злокісні інциденталоми надніиркових залоз: проблеми діагностики (огляд літератури та власні дані) / А.М. Кваченюк, І.В. Комісаренко, С.Й. Рибаков, А.Є. Коваленко // Ендокринологія. – 2003. – Т. 8. – № 2. – С. 266-271.
- Калашникова М.Ф. Обследование пациентов с инциденталомой надпочечника / М.Ф. Калашникова, А.В. Устюгова // Клинический // Клиническая эндокринология // Клиническая эндокринология. – 2008. – № 4. – С. 35-40.
- Белошицький М.Є. Труднощі та помилки у діагностиці інциденталом надніиркових залоз / М.Є. Белошицький, Г.А. Онопрієнко, І.Ю. Абрамова // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2007. – № 1 (18). – С. 30-31.
- Кваченюк А.Н. Опыт лечения пациентов со злокачественными опухолями надпочечниковых желез / А.Н. Кваченюк // Український медичний часопис. – 2004. – № 4(42). – С. 131-134.
- Anagnostis P. Adrenal incidentaloma: a diagnostic challenge / Panagiotis Anagnostis, Asterios Karagiannis, Konstantinos Tsiomalos, Anna I. Kakafika1, Vasilios G. Athyros, Dimitri P. Mikhailidis // Hormones. – 2009. – № 8(3). – С. 163-184.
- Barzon L. Prevalence & natural history of adrenal incidentalomas / L. Barzon, N. Sonito // Eur J Endocrinol. – 2003. – 149. – С. 273-85.
- Glazer H.S. Non-functioning adrenal masses: incidental discovery on computed tomography / H.S. Glazer, P.J. Weyman, S.S. Sagel et al. // AJR Am J Roentgenol. – 1982. – 139. – Р. 1-5.
- Bovio S. Prevalence of adrenal incidentaloma in a contemporary computerized tomography series / S. Bovio, A. Cataldi, G. Reimondo et al. // J Endocrinol Invest. – 2006. – 29. – С. 298-302.
- Комісаренко И.В. Тактика ведения больных с опухолями надпочечников / И.В. Комісаренко, А.Н. Кваченюк, Н.Д. Мельник, Н.П. Демченко, Ю.Н. Тарашенко, К.В. Негріенко // Тезисы докладов XIX Российской симпозиума с международным участием «Современные аспекты хирургической эндокринологии», Челябинск, 2010. – С. 210-211.
- Кваченюк А.М. Тактика ведения хворых с пухлинами надніиркових залоз / А.М. Кваченюк, І.В. Комісаренко, С.Й. Рибаков, А.Є. Коваленко, К.В. Негріенко // Ендокринологія. – 2007. – Т. 12. – Додаток. – С. 102.
- Комісаренко И.В. Роль компьютерной томографии в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных опухолей коркового вещества надпочечников / И.В. Комісаренко, С.И. Рыбаков, А.Н. Кваченюк, С.И. Лазарь, Т.И. Федорова, А.Е. Коваленко, Н.Д. Мельник, К.В. Негріенко // Клінічна хірургія. – 2005. – № 7. – С. 42-45.
- Платонов А.П. Тактика комплексного лучевого исследования при опухолевых заболеваниях надпочечников / А.П. Платонов, С.К. Терновой, Л.И. Ипполитов // Материалы 2-го Всероссийского национального конгресса по лучевой диагностике и терапии, Москва, 2008. – С. 218-219.
- Zeiger M.A.. American Association of Clinical Endocrinologists and American Association of Endocrine Surgeons Medical Guidelines for the Management of Adrenal Incidentaloma / Martha A. Zeiger, Geoffrey B. Thompson, Quan-Yang Duh, Hamrahian, Peter Angelos, Dina Elaraj, Elliot Fishman, Julia Kharlip // Endocrin practice. – 2009. – V. 15. (Suppl 1) – July/August.
- Gross M.D. Clinically silent adrenal masses / M.D. Gross, B. Shapiro // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1993. – 77. – Р. 885-893.
- Lee M.J. Benign and malignant adrenal masses: CT distinction with attenuation coefficients, size and observer analysis / M.J. Lee, P.F. Hahn, N. Papacostello et al. // Radiology. – 1991. – 179. – Р. 415-422.
- Воронцова С.В. Возможности современных томографических технологий в диагностике образований надпочечников / С.В. Воронцова, Л.Б. Денисова, А.Г. Платонова // Материалы Всероссийского научного форума «Радиология 2005», Москва, 2005. – С. 79-81.
- Kloos R.T. Incidentally discovered adrenal masses / R.T. Kloos, M.D. Gross, I.R. Francis, M. Korobkin, B. Shapiro // Endocr. Rev. – 1996. – 16. – Р. 460-471.
- Ross N.S. Hormonal evaluation of the patient with an incidentally discovered adrenal mass / N.S. Ross, D.C. Aron // N. Engl. J. Med. – 1990. – 323. – Р. 1401-1414.
- Mansmann G. The Clinically Inapparent Adrenal Mass: Update in Diagnosis and Management / Georg Mansmann, Joseph Lau, Ethan Balk, Michael Rotberg, Yukitaka Miyachi, Stefan R. Bornstein // Endocrine Reviews. – 2004. – 25(2). – С. 309-340.
- Favia G. Management of incidentally discovered adrenal masses and risk of malignancy / Favia G., Lumachi F., Bassi S., D'Amico // Surgery. – 2000. – 128. – С. 918-924.
- Terzolo M.. Definition of an optimal strategy to evaluate and follow-up adrenal incidentalomas: time for further research / Massimo Terzolo, Giuseppe Reimondo, Alberto Angeli // European Journal of Endocrinology. – 2009. – 161. – С. 529-532.