

**З**лоякісні пухлини кори надниркових залоз (НЗ) – аденокортикальний 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 НЗ значно зросла. Під час обстеження з використанням сучасних методів топічної діагностики (УЗД, КТ, МРТ) пухлини НЗ 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 злоякісними. Особливо актуальним завданням є диференціація доброякісних і злоякісних інциденталом для визначення тактики подальшої терапії. Виявлення гормональної активності пухлини – одне з прямих показань для оперативного лікування незалежно від розмірів новоутворення чи ознак злоякісності [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-неактивними, так і гормонально-активними з гіперсекрецією кортизолу, альдостерону, андрогенів чи естрогенів. Понад 50% АКР супроводжуються гормональною гіперсекрецією. У структурі хірургічної патології НЗ 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 НЗ утворюються з тканин різних морфологічних структур, які в подальшому виконують свої самостійні функції в організмі. Різний клітинний склад шарів кори й мозкової речовини НЗ визначають і різну морфологічну, клінічну й патофізіологічну поведінку пухлин, що виникли з різних структур. Унаслідок цього виділяють злоякісні пухлини коркової речовини НЗ (АКР), мозкової речовини (феохромобластома) і мезенхімальні злоякісні пухлини.

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

- аденокортикальна карцинома;
- анапластичний рак НЗ.

Виділення окремої рубрики для анапластичного раку зумовлено тим, що як клініцистам, так і морфологам доводиться зустрічатися із цією злоякісною пухлиною, якій властиві характерні морфологічні риси, висока агресивність перебігу і поганий прогноз, незважаючи на проведення комбінованої терапії. У виключних випадках анапластичний рак НЗ 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 формулювання діагнозу. Починати встановлення діагнозу необхідно з опису субстрату хвороби – «аденокортикальний рак», що завжди слід доповнювати характерним клінічним синдромом (синдромами при змішаних пухлинах):

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

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

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

## Аденокортикальний рак: лікувально-діагностичні аспекти



А.М. 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 вірилізацією, є характерним для АКР. Перебіг гормонально-активного АКР характеризується швидким наростанням симптоматики і прогресуючим погіршенням стану пацієнтів, що є відмінною ознакою від подібних за клінікою захворювань на основі доброякісних пухлинних і гіперпластичних процесів у НЗ (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 статевої функції, збільшення маси тіла, гіпертонія, зміна стану шкіри й зовнішності. Пізніше приєднуються остеопороз, розлади вуглеводного 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 одутлість обличчя (матронізм). Шкіра стає сухою, її тургор знижується, з'являються типові широкі, звивисті, сиюшно-багряні ознаки розтягнення («стрий»), які локалізуються на тулубі, кінцівках [8]. Паралельно спостерігаються різного ступеня гірсутизм, наявність вугрового висипу, ламкість шкірних судин.

При АКР з вірільним синдромом першими виникають порушення статевої функції, а потім приєднуються явища маскулінізації і дефемінізації у жінок. Проявами вірільного синдрому є гіпоплазія грудних залоз, зміна тембру голосу, 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 псевдопаралітичних станів. Характерними є зниження концентраційної функції нирок, поліурія, полідипсія, ніктурія, пієлонефрити.

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 аденокортикотропного гормону у плазмі, у добовій сечі – 17ОКС і 17КС, уміст вільного кортизолу, виконують функціональні проби (за показаннями) – малу і велику дексаметазонаві проби [10].

У хворих на вірільний синдром досліджують тестостерон, дегідроепіандростерон (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 маршової проби; за наявності ознак фемінізації – дослідження рівня сумарних і фракційних естрогенів у крові й сечі.

У випадках виявлення пухлини кори НЗ без клінічних ознак гормональної активності обов'язково визначають уміст кортизолу, 17ОКС, 17КС, альдостерону, реніну, тестостерону, ДГЕА, естрогенів, оскільки низка новоутворень супроводжуються підвищенням 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 НЗ до 0,5-1 см у діаметрі [12].

Розмір пухлини, виміряної за допомогою КТ чи МРТ, є одним із показових критеріїв злоякісності. Численні статистичні дослідження свідчать, що пухлини кори НЗ до 4 см у діаметрі рідко бувають злоякісними (рис. 1). Коли вони перетинають зазначену межу, вірогідність їх злоякісності різко зростає (рис. 2). Пухлини розміром понад 6 см у 80% випадків є злоякісними [13]. Ураховуючи агресивну природу АКР, небезпечною є тактика спостереження за пухлиною, що збільшується, розміром  $\geq 4$  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 «німих» пухлин діаметром менше 4 см [15]. Критеріями злоякісності 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 злоякісності відносять щільність сигналу за T2-зваженим зображенням:

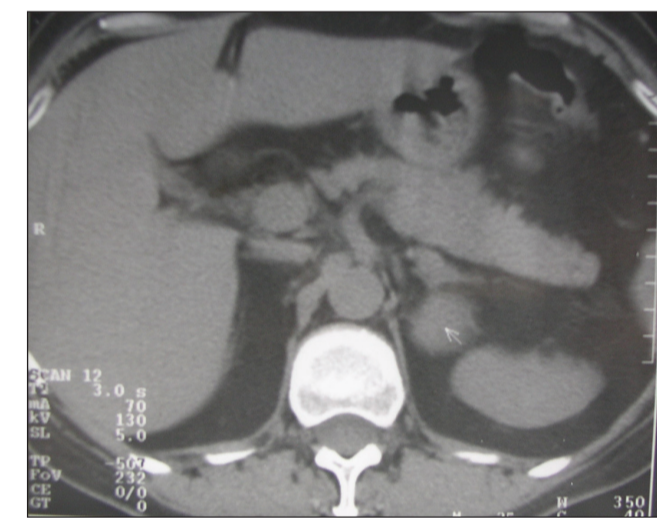


Рис. 1. Доброякісна пухлина НЗ розміром менше 4,0 см

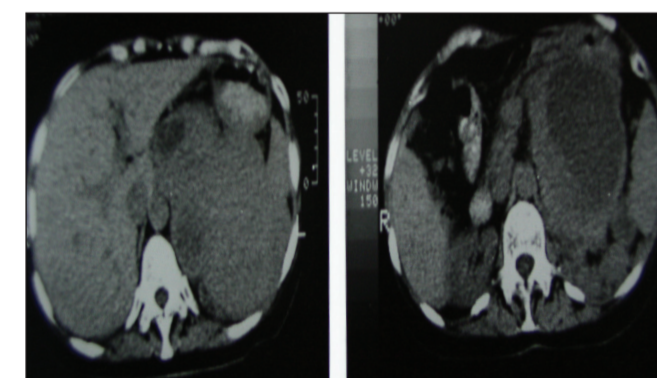


Рис. 2. Велика злоякісна пухлина лівої НЗ, яка проростає верхній полюс лівої нирки

при аденомах присутня низька щільність сигналу порівняно з печінкою (співвідношення пухлина/печінка <1,4), АКР і метастази в НЗ більш щільні (співвідношення пухлина/печінка 1,2-2,8). Феохромочитома зазвичай найбільш щільна (співвідношення пухлина/печінка >3). Використання показника щільності сигналу для диференціації доброякісних і злоякісних уражень НЗ не завжди можливе, оскільки в деяких випадках зареєстровано хибнопозитивні і хибнонегативні результати. Модифікація в МРТ-техніці може бути корисною для диференціації доброякісних і злоякісних пухлин. Модифікація полягає у внутрішньовенному введенні гадолінію: аденоми демонструють незначне накопичення препарату і швидке його вимивання; злоякісні пухлини і феохромочитоми – значне накопичення препарату й повільне його вимивання. До модифікації відносять і T1-зважену хімічну зміну зображення (різниця в ліпідному вмісті між доброякісними і злоякісними пухлинами). На користь злоякісного процесу свідчать гетерогенність структури пухлини, неправильна форма, нечіткі межі, крововиливи на КТ, недостатність жирової щільності за МРТ-зовнішньофазовим градієнтом зображення чи гетерогенним сигналом на T2-зваженому МРТ-зображенні. У випадках, коли пухлина має розміри

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

Таким чином, гормонально-неактивні пухлини розміром  $\geq 4$  см без ознак злоякісності 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 ресекстрації гормональної гіперпродукції.

Тонкоголкова аспіраційна пункційна біопсія (ТАПБ) є важливим морфологічним методом підтвердження злоякісності 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 кишечника. 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 й відсутні достовірні ознаки злоякісності 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 вpleненості в доброякісному генезі захворювання.

ТАПБ в обов'язковому порядку слід проводити за наявності ізолюваної пухлини НЗ в осіб, які мають в анамнезі діагностований рак іншої локалізації, або якщо є клінічні, лабораторні чи топічні дані про первинну карциному позанаридкової локалізації. 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 пункційну біопсію для порівняльного морфологічного аналізу з результатами ТАПБ пухлини НЗ. За наявності даних про видалення злоякісної пухлини позанаридкової локалізації необхідне порівняння патоморфологічних препаратів первинної операції з результатами ТАПБ пухлини НЗ. У НЗ часто локалізуються двобічні метастази ракових пухлин легень, молочних залоз, шлунка, 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 не виправдано ризикованим.

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

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

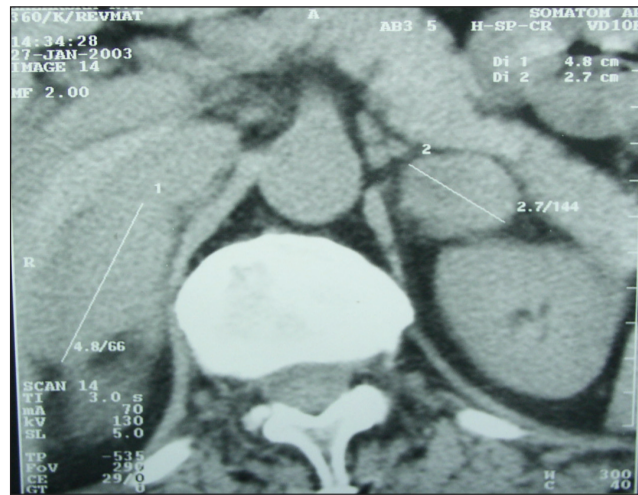


Рис. 3. Нечіткі межі злоякісної пухлини правої НЗ

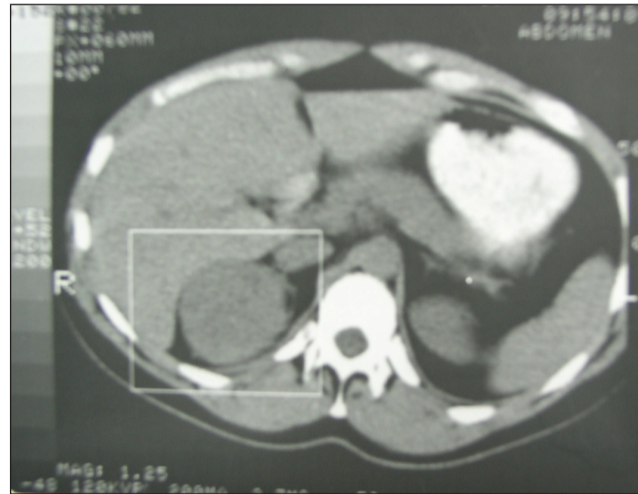


Рис. 4. Чіткі межі доброякісної пухлини правої НЗ

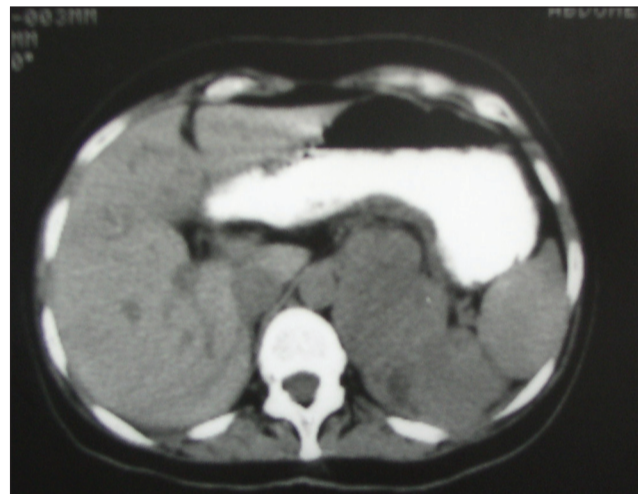


Рис. 5. Неправильна бугриста форма злоякісної пухлини лівої НЗ

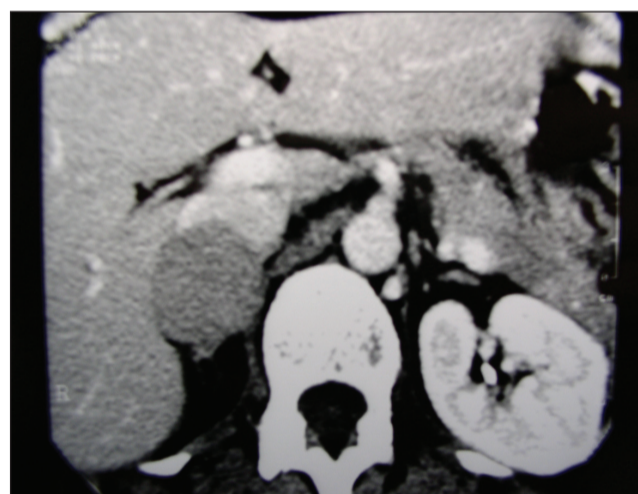


Рис. 6. Правильна форма доброякісної пухлини правої НЗ з однорідною структурою

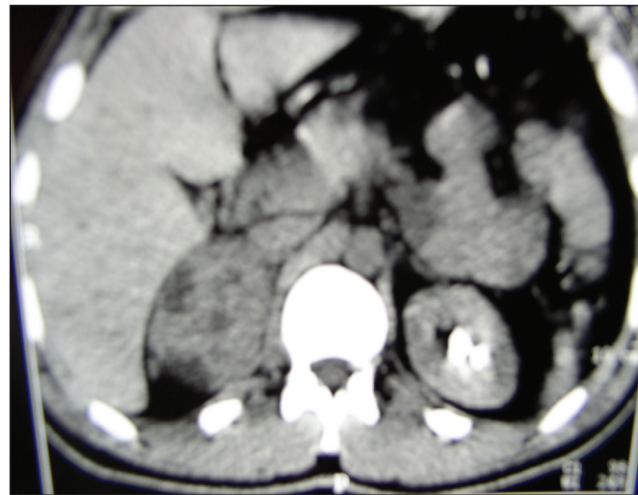


Рис. 7. Злоякісна пухлина правої НЗ, яка має неоднорідну структуру

Таблиця. Стадійні системи для АҚР

Стадія	TNM
I	T1 ( $\leq 5$ 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 лімфовузлів: N1 – паранефральні лімфовузли; 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 ураження лімфовузли та/або M1 (віддалені метастази)

Примітка: НПВ – нижня порожниста вена.

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

Регіонарне метастазування АҚР в більшості випадків відбувається лімфогенно. Вкрай рідко зустрічається імплантатійне (ятрогенне) регіонарне метастазування як результат попереднього оперативного втручання. Найчастіше імплантатійне метастазування спостерігається після спроби ендоскопічного видалення АҚР. 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 (контралатеральна НЗ, черевна порожнина, малий і великий сальники, підшлункова залоза, надключичні і пахвові лімфовузли).

Регіонарні метастази виявляють у 35-40% хворих із встановленим діагнозом АҚР. Пухлина найчастіше метастазує в лімфовузли паранефральної клітковини (до 50% регіонарних метастазів). Особливо характерним для метастазування в цей регіонарний колектор є ураження лімфовузлів 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 сечоводу до малого таза. Ураження паранефрального колектора відповідає N1 стадії TNM-класифікації. У 40% випадків спостерігається метастазування в парааортальний (зліва) і паракавальний (справа) регіонарні колектори лімфовідтоку, що відповідає N2 стадії TNM-класифікації. Метастазування в парааортальні і паракавальні лімфовузли часто супроводжується інвазійним ростом у м'язи спини. Значно рідше (10% випадків) АҚР метастазує в піддіафрагмальні і підпечінкові лімфовузли, парієтальну очеревину та ниркову паренхіму. За нашими даними, близько 30% хворих мали поодинокі ізолювані метастази, тоді як решта (70%) – численні метастази в одному чи декількох регіонарних колекторах.

Установлення діагнозу АҚР 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 операбельність 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 абсолютними протипоказаннями для наркозу й операції. Решта методів лікування (хіміотерапії, променевої терапії, симптоматичне лікування) є додатковими до хірургічного, і їх слід застосовувати в комплексі терапії АҚР. Комбінація хірургічного втручання з хіміотерапією забезпечує більш високу ефективність лікування й підвищує виживаність пацієнтів. Призначення променевої терапії і хіміотерапії без оперативного лікування показано в неоперабельних випадках для симптоматичного лікування.

Продовження на стор. 32.

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

## Адренокортикальний рак: лікувально-діагностичні аспекти

Продовження. Початок на стор. 31.

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

Ендоскопічна адреналектомія є непридатною для АКР і має застосовуватися для доброякісних 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. 8. Метастаз АКР із синдромом Кушинга в печінці

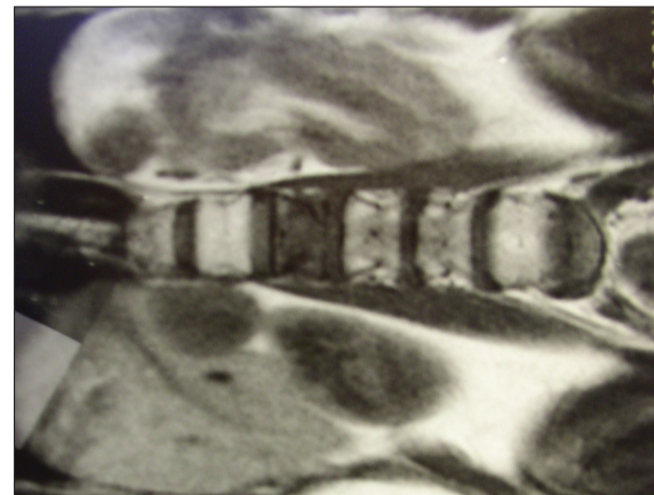


Рис. 9. АКР правої НЗ з метастазом у хребті (L2)

еп 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, транслюмбальні (екстраперитонеальні). Оптимальними є транслюмбальні, екстраперитонеальні доступи. Розкриття грудної чи черевної порожнини нецільне у зв'язку із загрозою розвитку інфекційних ускладнень (перитоніт, емпієма плеври), імплантації метастазів.

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

Операцію виконують таким чином: проводять екстраперитонеальну люмботомію за Гірголавом з резекцією XI і/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 пухлина може досягати 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 «впаяною» в пухлинний конгломерат

(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. Поетапно мобілізують пухлину, виділяють і лігують

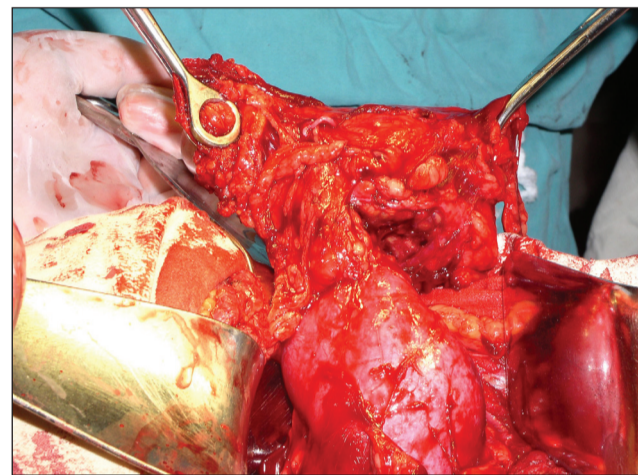


Рис. 10. Інвазія первинної пухлини і конгломерату з регіонарних метастазів у верхній полюс нирки

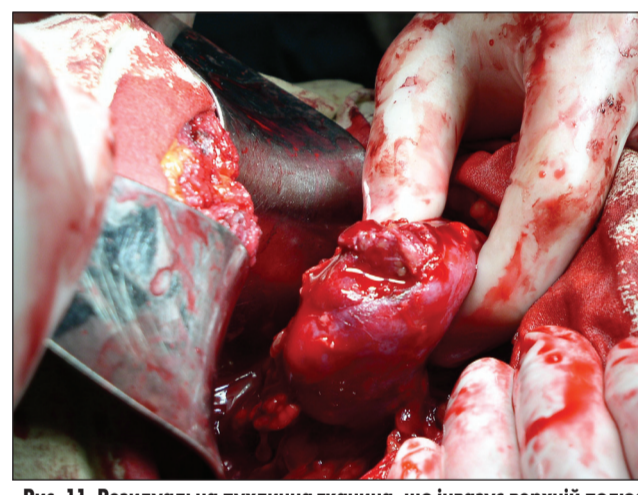


Рис. 11. Резидуальна пухлинна тканина, що інвазує верхній полюс нирки, після виконання адреналектомії (перед резекцією нирки)

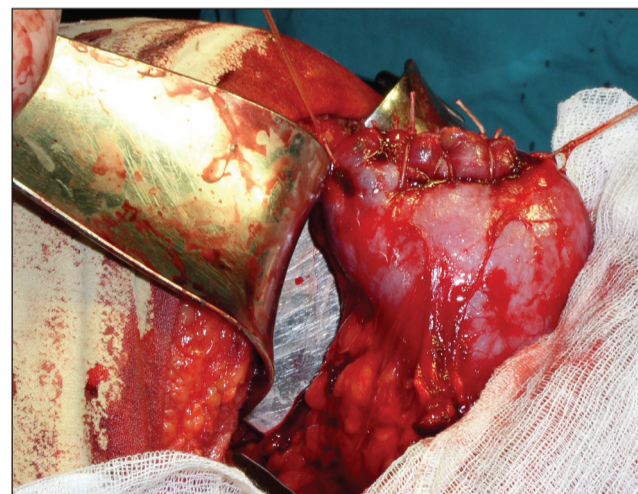


Рис. 12. Резекція верхнього полюса нирки

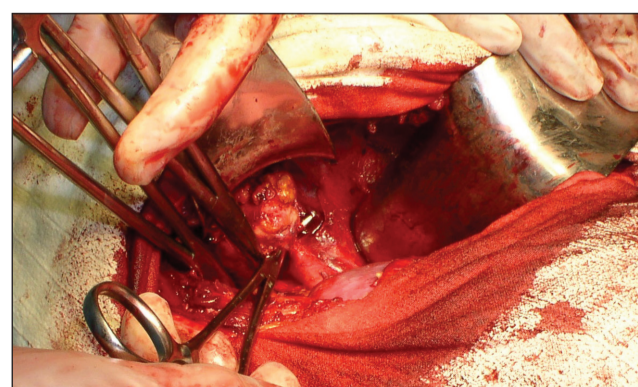


Рис. 13. Процес візуалізації і лігування центральної вени

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 абласичності оперативного втручання.

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

- видаляють паранефральну клітковину, починаючи з верхнього полюса нирки до septi fasciales reni і від fascia retrorenalіs до fascia retrorenalіs з обов'язковою «скелетизацією» воріт нирки;

- видаляють 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 парієтальної очеревини, внутрішньочеревної і заочеревинної фасції).

Проводять «скелетизацію» НПВ при правобічних операціях і аорти при лівобічних на вказаних рівнях. Оперативний прийом завершують підведенням до ложа пухлини активного дренажу. Закінчуючи операцію, необхідно ретельно й анатомічно відновити цілісність рани, 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 неоперабельних пухлин чи у разі генералізації процесу. Незважаючи на розвиток оперативної техніки, нерідко технічно важко (часто – й неможливо) повністю видалити пухлинну тканину. Може відбуватися розрив капсули пухлини, коли немає впевненості в максимальному 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, блеомицин, етопозид, цисплатин). У разі гормонально-неактивного АКР призначають хіміопрепарати загальної цитостатичної дії. Використання антигормональних лікарських засобів недоцільне [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 оперовані. 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 неадекватних операцій, в іноперабельних випадках, у разі виникнення неоперабельного рецидиву пухлини, генералізації процесу після операції, наявності віддалених метастазів. Таким пацієнтам 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.

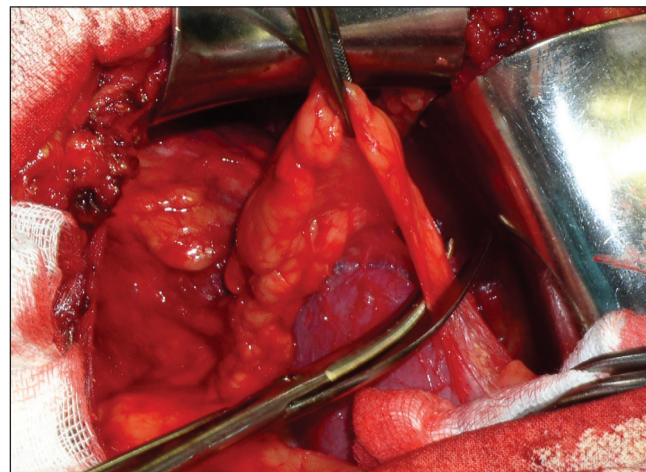


Рис. 14. Видалення паранефральної клітковини з дорсальної і вентральної поверхні нирки

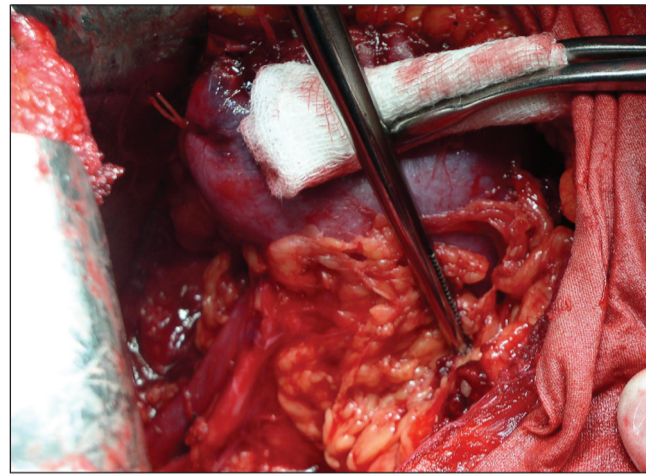


Рис. 15. «Скелетизація» воріт нирки

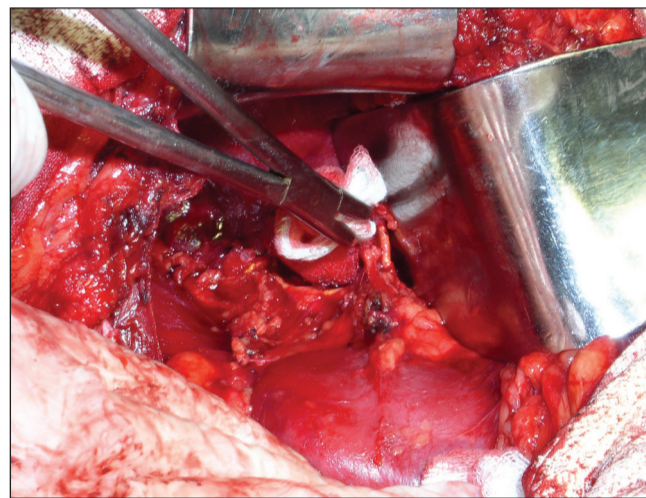


Рис. 16. Виконання паракавальної диссекції

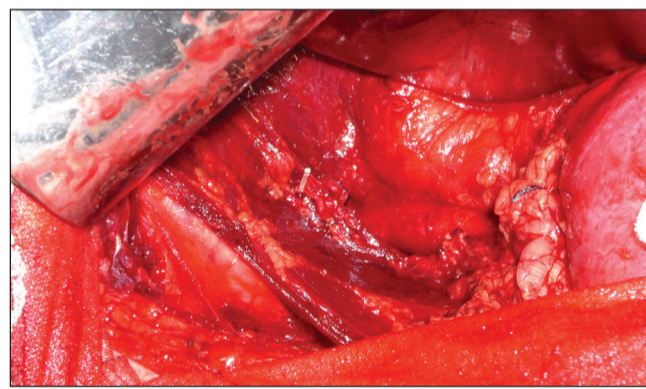


Рис. 17. Вид операційної рани після проведення парааортальної диссекції («скелетизація» аорти)

Використання максимально толерантних доз мітотану часто супроводжується гастроінтестинальними (анорексія, нудота, блювання) і неврологічними (сонливість, дратливість) побічними ефектами, які зазвичай розвиваються рідше й менш виражені на тлі застосування гепатотоксичних і симптоматичних засобів. Слід зазначити, що прийом мітотану значно легше переноситься більшістю хворих порівняно з традиційною хімотерапією, а ефективність препарату для лікування АКР значно вища, ніж інших хімотерапевтичних засобів.

Системну хімотерапію, 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 й анапластичного АКР [21]. Курс ЕДЦ (етопозид 100 мг/м<sup>2</sup> на 5-й, 6-й, 7-й день; доксорубіцин 20 мг/м<sup>2</sup> на 1-й, 8-й день; цисплатин 40 мг/м<sup>2</sup> на 2-й, 9-й день) повторюють кожні 4 тижні. Планується до шести циклів.

Монотерапія одним із системних хімопрепаратів 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/м<sup>2</sup> кожні 3 тижні комбінують з мітотаном (4-5 г/добу), що викликає до 50% рівня відповіді на хімотерапію.

Ще одним препаратом в арсеналі фармакотерапії гормонально-активного АКР є метирапон, який блокує фінальну стадію (11 $\beta$ -гідроксилювання) синтезу кортизолу. Метирапон призначають по 750 мг/добу, і препарат має швидку дію. Унаслідок особливостей впливу лікарського засобу стимулюється синтез андрогенів, що викликає гірсутизм і вірилізацію. 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 прегненолон у всіх тканинах і тим самим знижує синтез кортизолу, альдостерону й естрогенів. Інгібіція ароматази сприяє посиленню антиестрогенного ефекту і може бути використана тільки для симптоматичного лікування АКР [22]. Застосування препарату обмежується значними побічними ефектами (гіпотиреоз, шкірний висип, лихоманка). Прийом антигормональних засобів може супроводжуватися розвитком хронічної надниркової 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 глюкози в крові). Волночас, 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 аденокортиколітичного 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 хімотерапії. Відмічено ефективність променевої терапії як паліативного методу за впливом на болісні кісткові метастази АКР. Променева терапія в комбінації з мітотантерапією і хімотерапією загальної дії зрідка може застосовуватися перед спробою хірургічного видалення сумнівно операбельних пухлин. У такому випадку пухлина може зменшуватися в розмірах, ознаки інвазивності будуть виражені 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. Аденокортикальний рак – агресивна швидкопрогресуюча злоякісна 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 злоякісний характер ураження.

3. ТАПБ пухлини НЗ – досить достовірний метод операційної діагностики злоякісного процесу в НЗ. Однак у зв'язку з інвазивністю й наявністю певних анатомічних особливостей розташування пухлин НЗ ТАПБ у деяких випадках виконувати неможливо. При цьому ТАПБ пухлин НЗ необхідно проводити у більшості хворих, якщо за допомогою інших методів неможливо здійснити диференціацію доброякісних і злоякісних 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 злоякісну природу ураження до операції.

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

в обов'язковому порядку систематичної диссекції лімфовузлів 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 можливістю протягом якомога тривалішого періоду). Хімотерапевтичні 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 іноперабельних випадках допускається застосування променевої терапії в комбінації з іншими методами лікування для продовження життя і полегшення страждань хворого.

#### Література

1. Молашенко Н.В. Объемные образования надпочечников (диагностика и дифференциальная диагностика) / Н.В. Молашенко, М.Ю. Юкина, Т.В. Солдатова, Е.А. Роголь // Проблемы эндокринологии. – 2010. – № 1. – С. 48-56.
2. Бельцевич Д.Г. Инциденталомы надпочечников / Д.Г. Бельцевич, Н.С. Кузнецов, Т.В. Солдатова, В.Э. Ванушко // Эндокринная хирургия. – 2009. – № 1 (4). – С. 19-23.
3. Кваченюк А.М. Злоякісні інциденталомы надниркових залоз: проблеми діагностики (огляд літератури та власні дані) / А.М. Кваченюк, І.В. Комісаренко, С.Й. Рибаків, А.Є. Коваленко // Ендокринологія. – 2003. – Т. 8. – № 2. – С. 266-271.
4. Калашникова М.Ф. Обследование пациентов с инциденталомой надпочечника / М.Ф. Калашникова, А.В. Устюгова // Клинист. – 2008. – № 4. – С. 35-40.
5. Белошицкий М.Е. Трудности та помилки у діагностиці інциденталом надниркових залоз / М.Е. Белошицкий, Г.А. Онопрієнко, І.Ю. Абрамова // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2007. – № 1 (18). – С. 30-31.
6. Кваченюк А.Н. Опыт лечения пациентов со злокачественными опухолями надпочечных желез / А.Н. Кваченюк // Український медичний часопис. – 2004. – № 4(42). – С. 131-134.
7. Anagnostis P. Adrenal incidentaloma: a diagnostic challenge / Panagiotis Anagnostis, Asterios Karagiannis, Konstantinos Tziomalos, Anna I. Kakafika, Vasilios G. Athyros, Dimitri P. Mikhailidis // Hormones. – 2009. – № 8(3). – С. 163-184.
8. Barzon L. Prevalence & natural history of adrenal incidentalomas / L. Barzon, N. Sonito // Eur J Endocrinol. – 2003. – 149. – С. 273-85.
9. 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. – P. 1-5.
10. 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.
11. Комиссаренко И.В. Тактика ведения больных с опухолями надпочечников / И.В. Комиссаренко, А.Н. Кваченюк, Н.Д. Мельник, Н.П. Демченко, Ю.Н. Тарашенко, К.В. Негриенко // Тезисы докладов XIX Российского симпозиума с международным участием «Современные аспекты хирургической эндокринологии», Челябинск, 2010. – С. 210-211.
12. Кваченюк А.М. Тактика ведения хворих з пухлинами надниркових залоз / А.М. Кваченюк, І.В. Комісаренко, С.Й. Рибаків, А.Є. Коваленко, К.В. Негриєнко // Ендокринологія. – 2007. – Т. 12. – Додаток. – С. 102.
13. Комиссаренко И.В. Роль компьютерной томографии в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных опухолей коркового вещества надпочечников / И.В. Комиссаренко, С.И. Рыбаков, А.Н. Кваченюк, С.И. Лазарь, Т.И. Федорова, А.Е. Коваленко, Н.Д. Мельник, К.В. Негриенко // Клінічна хірургія. – 2005. – № 7. – С. 42-45.
14. 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.
15. 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 // Endocrine practice. – 2009. – V. 15. (Suppl 1) – July/August.
16. Gross M.D. Clinically silent adrenal masses / M.D. Gross, B. Shapiro // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1993. – 77. – P. 885-893.
17. Lee M.J. Benign and malignant adrenal masses: CT distinction with attenuation coefficients, size and observer analysis / M.J. Lee, P.F. Hahn, N. Papanicolaou et al. // Radiology. – 1991. – 179. – P. 415-422.
18. 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.
19. Kloos R.T. Incidentally discovered adrenal masses / R.T. Kloos, M.D. Gross, I.R. Francis, M. Korobkin, B. Shapiro // Endocr. Rev. – 1996. – 16. – P. 460-471.
20. 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. – P. 1401-1414.
21. 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.
22. Favia G. Management of incidentally discovered adrenal masses and risk of malignancy / Favia G., Lumachi F., Basso S., D'Amico // Surgery. – 2000. – 128. – С. 918-924.
23. 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.