

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 615.277.3.03:616.45-006.04

Дедов И.И.¹, Мельниченко Г.А.¹, Бельцевич Д.Г.¹, Алексеев Б.Я.², Горбунова В.А.³, Переводчикова Н.И.³, Райхман А.О.³, Гильдеева Г.Н.⁴

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ МИТОТАНА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ АДРЕНОКОРТИКАЛЬНОГО РАКА

¹ ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России; 117036, г. Москва, Россия;

² ФГБУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена» Минздрава России, 125284, г. Москва, Россия;

³ ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, г. Москва, Россия;

⁴ ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, 119991, г. Москва, Россия

В представленной статье суммированы данные по эпидемиологии, патофизиологии и диагностике адренокортикального рака (АКР), а также рассмотрены вопросы лечения и основные ошибки ведения пациентов. Несмотря на неблагоприятный прогноз заболевания, современные опции лечения пациентов с АКР при дифференцированном подходе позволяют значительно увеличить общую и безрецидивную выживаемость. Обсуждается необходимость мультидисциплинарного подхода в лечении таких пациентов с включением максимального и своевременного комплекса мероприятий: хирургия, лекарственная терапия (терапия митотаном, полихимиотерапия, заместительная и симптоматическая терапия) и радиотерапия.

Ключевые слова: адренокортикальный рак; митотан; лекарственный мониторинг; заместительная гормональная терапия; химиотерапия.

Для цитирования: Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Бельцевич Д.Г., Алексеев Б.Я., Горбунова В.А., Переводчикова Н.И., Райхман А.О., Гильдеева Г.Н. Опыт применения митотана в комплексном лечении адренокортикального рака. *Российский онкологический журнал*. 2016; 21 (6): 284–292. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1028-9984-2016-21-6-284-292>

Для корреспонденции: Бельцевич Дмитрий Германович, д-р мед. наук, главный научный сотрудник отдела хирургии; 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11, E-mail: belts67@gmail.com.

Dedov I.I.¹, Melnichenko G.A.¹, Beltsevich D.G.¹, Alexeev B.Ya.³, Gorbunova V.A.², Perevodchikova N.I.², Rayhman A.O.², Gildeeva G.N.⁴

EXPERIENCE OF THE USE OF MITOTAN IN THE COMBINED TREATMENT OF ADRENOCORTICAL CANCER

¹Endocrine Research Center, Moscow, 117036, Russian Federation;

²P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, 125284, Russian Federation;

³N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, 115478, Russian Federation;

⁴I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991, Russian Federation

In this article we both summarized the knowledge about epidemiology, pathophysiology and diagnosis of adrenocortical cancer (ACC) and discussed treatment issues and main management mistakes. Despite the poor prognosis of the disease, options for the advanced treatment of ACC patients with differentiated approach can significantly improve the overall and disease-free survival rate. In this connection the question arises about the multidisciplinary approach in the treatment of ACC patients with the inclusion of maximum and timely set measures: surgical, drug (mitotan therapy, chemotherapy, replacement and supportive therapy) and radiation therapy.

Keywords: adrenocortical cancer; mitotane; drug monitoring; replacement therapy; chemotherapy.

For citation: Dedov I.I., Melnichenko G.A., Beltsevich D.G., Alexeev B.Ya., Gorbunova V.A., Perevodchikova N.I., Rayhman A.O., Gildeeva G.N. Experience of the use of mitotan in the combined treatment of adrenocortical cancer. *Rossiiskii onkologicheskii zhurnal. (Russian Journal of Oncology)*. 2016; 21(6): 284–292. (In Russ). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1028-9984-2016-21-6-284-292>

For correspondence: Dmitry G. Beltsevich, MD, PhD, Chief Researcher of the Department of Surgery of the Endocrine Research Center; Moscow, 117036, Russian Federation. E-mail: belts67@gmail.com.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 26 August 2016
Accepted 22 September 2016

Адренокортикальный рак (АКР) – редкое заболевание, характеризующееся поздним сроком выявления, агрессивностью клинического течения и неблагоприятным лечебным прогнозом. АКР может быть гормонально-активным, являясь причиной субклинического или манифестного синдрома гиперкортицизма и/или вирильного синдрома, или случайно выявленной гормонально-неактивной опухолью надпочечника.

Редкость АКР обуславливает объективные трудности из-за отсутствия адекватных проспективных исследований и достаточного опыта лечения вне специализированных учреждений, концентрирующих этих пациентов. Однако за рубежом в течение последних 30–40 лет проведены достаточно большие как проспективные, так и ретроспективные исследования, часть из которых включают в себя до 500 пациентов. К сожалению, в России исследований с подобным числом больных не проводили. В связи с этим лечебные решения в основном опираются на доказательную базу и экспертное мнение зарубежных исследователей [1, 2]. В 2015 г. приняты российские клинические рекомендации по диагностике и лечению АКР [3], которые на настоящий момент служат основным согласительным документом, регулирующими положения практической деятельности врачей при АКР.

Эпидемиология

Ежегодное выявление АКР – 0,5–2 случая на 1 млн населения. В структуре онкологической смертности АКР составляет 0,04–0,2% [1, 4]. Эпидемиологические данные по Российской Федерации оценить крайне затруднительно, поскольку онкологическая отчетность отдельно по АКР не формируется, регистр отсутствует.

Этиология

Описаны несколько наследственных синдромов, известным компонентом которых оказывается АКР. В рамках всех синдромов отмечают низкую фенотипическую пенетрантность АКР, в связи с чем проследить наследственный характер заболевания анамнестически достаточно сложно. Описаны синдромы Li-Fraumeni (связан с инактивирующей мутацией в *TP53*-гене-супрессоре опухолевого роста), Beckwith–Wiedemann (с изменениями в *11p15*, генетическое местоположение включает *IGF-2*, *H19* и *CDKN1C (p57Kip2)*-гены), Gardner (мутация *APC*-гена-супрессора опухолевого роста (*APC* – от adenomatosis polyposis coli), Vermer (синдром множественных эндокринных неоплазий 1-го типа (МЭН I)) В последние годы выявлены новые гены, ассоциированные с развитием АКР, среди них *ZNFR3*, *CTNNB1*, *PRKARIA*, *CCNE1* и *TERF2* [5].

Диагностика

Диагностика АКР при случайно выявленной опухоли надпочечника осуществляется в рамках дифференциального диагноза с другими опухолями надпочечников или метастазами из опухолей других локализаций. [6, 7]. По данным сводной аутопсийной статистики, распространенность случайно выявленных опухолей надпочечника (инциденталом) составляет в среднем 6%. По данным КТ «случайные» образования надпочечника выявляют приблизительно у 4% обследованных пациентов [8]. В возрасте до 30 лет инциденталом встречается приблизительно у 0,2%

обследованных, но в группе пациентов старше 70 лет частота возрастает до 7%.

Представления о частоте выявления АКР при инциденталом постоянно пересматриваются и варьируют в широких пределах в связи с расширением клинической базы, характером и дизайном эпидемиологических исследований. Так, по данным Young W.F. и соавт. (2007) [6], частота АКР оценивалась в чуть более 4%. Позднее обширный межклинический анализ [9] продемонстрировал распространенность АКР среди инциденталом в 1,9%. В последних клинических рекомендациях по диагностике инциденталом надпочечников ESE/ENSAT [4] частота АКР среди инциденталом достигает 12%. Считать этот показатель объективным сомнительно, т. к. в работе используют данные госпитальных выборок (пациенты с показаниями к оперативному лечению).

Исследование гормональной активности опухоли надпочечника строго регламентировано, и его результаты учитывают для планирования предоперационной подготовки, объема операции, последующего наблюдения за больным. Всем пациентам с выявленной опухолью надпочечника необходимо определение фракционированных метанефринов в суточной моче или плазме [10, 11], при наличии артериальной гипертензии (АГ) – соотношения альдостерон/ренин [12, 13]. Для оценки субклинического гиперкортицизма выполняют ночной подавляющий тест с 1 мг дексаметазона, при отсутствии на тесте физиологического подавления уровня кортизола в качестве подтверждающего теста используют определение базального утреннего АКТГ [14, 15]. Возникновение послеоперационной острой надпочечниковой недостаточности служит основной причиной, по которой диагностика субклинического гиперкортицизма строго обязательна. Определение половых гормонов проводят факультативно при наличии клинических данных (вирилизация, эстрогенизация, преждевременное половое развитие).

Исследование КТ-денситометрических критериев злокачественности опухоли позволяет оценивать показания к оперативному лечению, базируясь не только на размерах опухоли. В настоящий момент основное внимание в диагностике АКР сконцентрировано на количественных показателях трехфазной КТ.

Низкая (менее 10–15 HU) нативная плотность тканевого компонента при КТ или быстрое снижение интенсивности сигнала после внутривенного контрастирования нехарактерны для АКР, метастазов и феохромоцитомы [16]. Дифференциальный диагноз с феохромоцитомой осуществляется на основании биохимического исследования фракционированных метанефринов. В случае подозрения на АКР или метастазы при КТ – плотных образованиях малого размера (до 4 см) – проведение ПЭТ с ^{18}F ДГ имеет высокую информативность, поскольку метод позволяет определить не только насыщенность опухолевых липидов, но и метаболическую активность образования. Если определяемый при ПЭТ- ^{18}F ДГ накопительный критерий SUV (standartised uptake value) более 4, то вероятность злокачественного поражения высока [17–21]. В дифференциальном диагнозе органоспецифичных опухолей надпочечника пункционная биопсия не имеет доказанных преимуществ, ассоциируется с низкой чувствительностью,

Таблица 1

Соотношение стадирования АКР между TNM и ENSAT

ENSAT	TNM	Определение
I	(I) T ₁ N ₀ M ₀	Размер < 5 см
II	(II) T ₂ N ₀ M ₀	Размер > 5 см
III	(III) T ₁₋₂ N ₁ M ₀ (III-IV) T ₃₋₄ N ₀₋₁ M ₀	Метастазы в лимфоузлах, опухолевая инфильтрация в соседние органы и почку и/или тромбоз нижней полой вены
IV	T ₁₋₄ N ₀₋₁ M ₁	Отдаленные метастазы

специфичностью и высокой вероятностью осложнений [22–24].

На момент выявления 80% взрослых больных имеют размер опухоли не менее 10 см, у 30–40% пациентов предоперационно выявляют метастазы [25, 26]. Вероятность наличия отдаленных метастазов при опухолях более 10 см, по данным послеоперационного наблюдения, составляет более 80% (!).

Опухолевое стадирование АКР осуществляется по системе TNM, более адаптированная с клинической точки зрения классификация ENSAT [27, 28] (табл. 1).

Хирургическое лечение

При I–III стадиях АКР (ENSAT) при возможности адекватной (R0) резекции хирургическое лечение становится методом выбора. Удаление опухоли – единственный возможный вариант полного излечения АКР, его необходимо провести в кратчайшие сроки после завершения адекватной диагностики [29, 30].

В связи с неоднородностью дизайна исследований, отсутствием отбора больных с начальными стадиями заболевания для эндоскопического вмешательства сложно сделать однозначное заключение о применимости эндоскопических (в том числе, роботизированных) методов при распространенных формах АКР. В своем большинстве эксперты сходятся во мнении о необходимости открытой операции при опухолях, размером более 5–6 см, подозрительных в отношении АКР, и, бесспорно, при наличии данных о распространенном процессе [31–33]. Однозначным требованием становится специализированный характер учреждения и опыт хирурга.

Морфологическое исследование

Морфологическое исследование опухоли надпочечника должно включать одну из принятых систем балльной оценки и иммуногистохимии (ИГХ) для определения ее органной принадлежности. В настоящее время наиболее распространена панель по критериям световой микроскопии Weiss (АКР более 3 баллов) [34–36]. Существует альтернативная по подсчету баллов, однако схожая по набору параметров световой микроскопии система van Slooten и соавт. (АКР более 8 баллов) [37, 38]. Чувствительность шкал в отношении АКР и метастазов составляет около 92% и значительно возрастает при использовании консилиума патологов.

В панель ИГХ входит оценка интенсивности экспрессии белка p53, Ki67, кальретинина, цитокератинов 8 и 18, виментина, ингибина α, мелана А, стероидного рецептора коактиватор-1 (SRC-1), протеина

S-100, Pax8, хромогранина А, нейроспецифической энolahзы, синаптофизина. Предметом дискуссии стало прогностическое значение количества Weiss или van Slooten-баллов, однако балльная система параметров световой микроскопии в качестве прогностического критерия уступает пролиферативному индексу Ki-67. При повышении индекса Ki-67 более 10% вероятность рецидива АКР после R0-резекции составляет не менее 80%. Прогностическое значение других маркеров ИГХ в отношении АКР в настоящий момент находится в стадии исследования и накопления анализируемого материала.

Химиотерапия АКР

В качестве базового препарата для лечения АКР предложен 1-(2-хлорфенил)-1-(4-хлорфенил)-2,2-дихлорэтан, (о, п'-DDD, митоган, лизодрен, хлодитан). Препарат используют в качестве основного средства химиотерапии АКР (в 1970 г. рекомендован FDA – Agency of Food and Drug Administration USA, в 2004 г. – EMA (European Medicine Agency)). Выпускают его в таблетках по 0,5 г под названием Lysodren компания HRA Pharma (Paris, France) и Mitotane – компания Bristol Meyer Squibb (New York, USA). Это единственный, в настоящее время безальтернативный по эффективности препарат, специфично действующий на пучковую, частично сетчатую зону и приводящий к клеточной дегенерации коры надпочечника, не затрагивая клубочковую зону. Наряду с противоопухолевым воздействием митоган повреждает внутриклеточные ферменты, участвующие в синтезе стероидов, таким образом снижая интенсивность надпочечникового стероидогенеза [39, 40]. Дополнительным фактором становится снижение синтеза Р-гликопротеина (в некоторых источниках – р-MDR-1 – proteine multidrug resistance 1 type), с которым связывают резистентность опухоли к химиотерапевтическому воздействию. Этот белок функционирует как АТФ-зависимая лекарственная помпа, транспортирующая из клетки гидрофобные цитостатические препараты. Нормальная ткань коры надпочечника производит большое количество Р-гликопротеина, и эта секреция сохраняется в большинстве АКР [41–43]. Хотя наличие Р-гликопротеина становится вероятной и существенной причиной мультилекарственной резистентности в АКР, также есть Р-гликопротеин-независимые механизмы мультилекарственной резистентности, которые могут объяснять неэффективность не только гидрофобных, но и гидрофильных лекарственных средств типа цисплатина [44, 45].

На настоящий момент митоган в России не зарегистрирован, однако в течение почти 20 лет до 1989 г. в бывшем СССР успешно применяли производимый на Украине хлодитан. Регистрация препарата затруднена в связи, с одной стороны, с редкостью заболевания, с другой, с особенностями и сложностью процедуры регистрации лекарственных средств. В качестве орфанного заболевания АКР зарегистрирован в России быть не может, поскольку регистр больных АКР в онкологической службе нашей страны отсутствует. В существующей отчетности АКР фигурирует среди злокачественных новообразований забрюшинного пространства.

В связи с высокой частотой (до 85%) рецидивирования АКР после R0-резекции определение эффективности митогана в качестве адьювантной терапии

стало приоритетной задачей. Исследования, проводимые до 2006 г., отличались отсутствием рандомизации и ретроспективным характером, что привело к достаточно противоречивым выводам. Если адъювантная терапия проводилась при размерах первичной опухоли более 10 см, то при сравнении с контрольными группами пациентов, не получавших препарат, но имевших опухоли меньших размеров, получены парадоксальные результаты, свидетельствующие о лучших лечебных показателях в контрольных группах больных, не получавших митотан [46, 47].

В мультицентровом исследовании немецко-итальянского регистра больных АКР [48] анализированы результаты лечения 177 пациентов и продемонстрировано увеличение безрецидивного периода при проведении адъювантной терапии – 42 мес против 10 и 25 мес в двух контрольных группах.

При резектабельных опухолях (R0-резекции) в качестве адъювантной терапии очевидное преимущество митотана при достижении в крови целевого диапазона концентрации (>14 мг/л) продемонстрировано в многоцентровом европейском исследовании ADJUVO [49]. При отсутствии проведения адъювантной терапии после адекватной резекции в течение 5 лет рецидив не развился только у 30% пациентов [50]. При R0-резекции через 35 нед с момента операции у 50% больных, не получавших эффективную адъювантную терапию, отмечали местный рецидив или метастазы, в то время как при эффективной концентрации митотана в крови на этом сроке прогрессия болезни была только у 32% пациентов (исследование ADJUVO). Исследование продолжается в отношении пациентов с индексом Ki-67 < 10.

При мультицентровом анализе эффективности митотана у 246 больных распространенными формами АКР (IV стадия ENSAT) в 26% наблюдений отмечен объективный ответ в соответствии с критериями RECIST (11 пациентов – полный ответ, 52 – частичный ответ) [39]. Если рассмотреть отдельные публикации вне мультицентровых исследований, то на достаточных больших выборках (75 пациентов с распространенным АКР) описана опухолевая регрессия более чем у 60% больных, в том случае, когда была достигнута терапевтическая концентрация митотана (более 14 мг/л) [51].

В большинстве исследований по эффективности митотана при распространенных формах АКР отмечают следующие общие тенденции и выводы: случаи полного излечения имеют место, но крайне редки; частичный или полный опухолевый ответ в подавляющем

большинстве отмечают у пациентов с достижением терапевтической концентрации митотана в крови [52–55]; независимо от достижения целевой терапевтической концентрации отмечают увеличение общей выживаемости, более длительной при целевых значениях митотана в крови [56–63]; на фоне приема митотана в большинстве наблюдений удается контролировать проявления гиперкортицизма [29]; достижение целевой концентрации митотана в крови не всегда зависит от принимаемой дозы препарата, в большей степени зависит от кумуляции дозы, связанной с длительным периодом полужизни препарата, что доказывает необходимость тщательного мониторинга уровня митотана в крови и постоянной коррекции дозы [54, 55]; митотан имеет узкий терапевтический диапазон, ограниченный, с одной стороны, необходимостью быстрого достижения терапевтической концентрации препарата более 14 мг/л, с другой, переносимостью препарата. В целевых концентрациях частота побочных эффектов составляет не менее 80% наблюдений (минимум 1 побочный эффект), интенсивность и амплитуда нежелательных клинических проявлений нарастает с проявлениями кумуляции дозы, проявления исчезают с отменой препарата (табл. 3) [29]; уменьшение уровня глюкокортикоидов в крови связано не только с аденолитической активностью митотана, но и с его индукцией печеночного клиренса стероидов [64], в связи с чем необходимо минимум двукратное увеличение стандартной дозы заместительной терапии надпочечниковой недостаточности. Недостаточная доза заместительной терапии снижает переносимость митотана и утяжеляет его побочные эффекты (см. табл. 2).

Таким образом, митотан эффективен в отношении безрецидивной выживаемости после R0-резекций и улучшает показатели общей выживаемости при распространенных формах АКР.

Изучение химиотерапии при АКР недостаточное. Наиболее успешным сочетанием препаратов полихимиотерапии признан «итальянский» протокол: в качестве составляющих используют этопозид, доксорубин и цисплатин – на фоне постоянно приема митотана (схема EPD-M), исследование FIRM-ACT (FIRM-ACT ClinicalTrials.gov number, NCT00094497.), на данный момент завершено, включало 304 пациента с распространенным вариантом АКР. При сравнении частоты ответа на терапию EPD-M со схемой стрептозотоцин + митотан (S + M) показаны достоверно более высокая частота ответа на EPD-M: 23,2 против 9,2% на S + M ($p < 0,001$)

Таблица 2

Эффективность монотерапии митотаном, по данным наиболее крупных исследований

Авторы, год	Исследование	Препарат, доза	Количество пациентов	Эффект
Berruti A., 1998	Открытое, проспективное	Митотан 2–3 г/д	28	Общий ответ 53.5% (95% CI: 35–72%). У пациентов со стабилизацией медиана до прогр. – 24,4 мес
Icard P., 2001	Ретроспективный обзор	Митотан 12 г/д с редукцией до 3–4 г/д	253 (135 адъювантная)	Значительное увеличение выживаемости при IV стадии у получавших митотан после операции
Vassilopoulou-Sellin R., 2001	Ретроспективный обзор	Митотан 2–5 г/д	75	52,4% улучшение общей выживаемости
Hahner S., Fassnacht M., 2005	Ретроспективный обзор	Митотан в терапевтической концентрации	246, IV стадия	26% – полный или частичный ответ, без учета стабилизации

Таблица 3

Побочные эффекты митотана (адаптировано по Allolio, Fassnacht, 2006)

Симптомы	Частота
Гастроинтестинальные: тошнота, рвота, диарея	Очень часто
ЦНС: сонливость, заторможенность, атаксия, дизартрия, головокружение, депрессия, снижение памяти, полинейропатия	Очень часто
Надпочечниковая недостаточность	Очень часто
Первичный гипогонадизм у мужчин	Часто
Гинекомастия	Часто
Кожная сыпь	Часто
Аутоиммунный гепатит	Редко
Артериальная гипертензия	Очень редко
Диплопия, ретинопатия, катаракта, макулярный отек	Очень редко
Геморрагический цистит	Очень редко
Выраж печеночных ферментов (в основном У-ГТ)	Очень часто
Гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия	Очень часто
Увеличение времени кровотечения	Очень часто
Лейкопения	Часто
Тромбоцитопения, анемия	Редко
Увеличение метаболического клиренса глюкокортикоидов, барбитуратов, варфарина	Очень часто

и большее время стабилизации заболевания (5 мес против 2), но не показано значимых различий в общей выживаемости (14,8 мес против 12,0) [65].

К настоящему времени получены результаты ряда исследований о возможности применения таргетной терапии при распространенных формах АКР [66]. Современные классы препаратов таргетной линии в общем продемонстрировали неудовлетворительные результаты (табл. 4).

На ASCO (American Society Clinical Oncology)

2016 г. впервые представлены положительные результаты иммунологического препарата авелумаба (Avelumab) – IgG1 моноклонального антитела – анти-PD-L1 при АКР. Рецептор лиганда программированной смерти PD-L1 служит ключевой мишенью в реактивации иммунного ответа против злокачественных опухолей. В исследовании Le Tourneau Ch. и соавт. авелумабом лечили 37 больных АКР в возрасте от 23 до 71 года с ECOG PS-0-1, прогрессирующими после химиотерапии с производными платины. Предшествующее и продолжающееся лечение митотаном допускалось. Из 19 оцененных пациентов было отмечено 2 ЧР (10,5%) и 5 стабилизаций (26,3%); контроль роста опухоли составил 36,8% (7/19) (71).

Работы по химиотерапии при АКР малочисленны. По мнению большинства авторов, при резектабельных формах местного рецидива или при солитарных/единичных метастазах, возникших после операции, повторная R0-резекция становится наиболее эффективным и предпочтительным вариантом лечения, поскольку обеспечивает наиболее длительный безрецидивный период или продолжительность жизни. Безрецидивный период более 1 года после первой операции служит благоприятным прогностическим фактором при хирургическом лечении рецидивов или метастазов АКР [67–70].

Дистанционная лучевая терапия (ДЛТ)

ДЛТ – метод выбора для паллиативной терапии при метастазах АКР в кости и центральную нервную систему (30–40 Грей). Длительное время АКР считали радионечувствительной опухолью. В настоящее время исследуют возможности конформной лучевой терапии с 3D-планировкой как при нерезектабельных формах заболевания, так и в качестве дополнительного метода местного воздействия после радикального хирургического лечения.

Собственные данные

Мы приводим описательное ретроспективное исследование 57 пациентов с АКР, наблюдавшихся в ЭНЦ с 2009 по 2016 г. Пациенты оперированы в различных лечебных учреждениях России, 4 – за

Таблица 4

Результаты таргетной терапии АКР (адаптировано по M. Fassnacht, M. Kroiss, B. Allolio. Update in Adrenocortical Carcinoma, 2013)

Препараты	Механизм действия, мишень	Количество пациентов	Эффективность
Сунитиниб	Мультикиназный ингибитор (VEGFR, PDGFR!, c-kit, FLT3, RET)	35	Стабилизация заболевания – 5
Циклутумумаб + темсиролimus	Комбинация киназных ингибиторов (IGF-1R, mTOR)	26	Стабилизация заболевания – 11
Гефитиниб	Ингибитор EGFR-сигнального пути	19	Отсутствие ответа
Довитиниб	Мультикиназный ингибитор (FGFR, PDGFR, VEGFR)	17	Стабилизация заболевания – 4
Бевацизумаб + капецитабин	Ингибитор VEGF-сигнального пути + цитотоксический препарат	10	Отсутствие ответа
Эрлотиниб + гемцитабин	Ингибитор EGFR-сигнального пути + цитотоксический препарат	10	Стабилизация заболевания – 1
Сорафениб + паклитаксел	Мультикиназный ингибитор (BRAF, VEGFR, c-kit, PDGFR) + цитотоксический препарат	9	Отсутствие эффекта
Иматиниб	Мультикиназный ингибитор (c-KIT and PDGF)	4	Отсутствие эффекта
Эверолимус	Ингибитор mTOR-киназы	4	Отсутствие эффекта

пределами нашей страны. Мужчин было 24 (42,1%). Медиана возраста составила 47 лет [11–74, ст. откл. 13,8]. Поражение правого и левого надпочечника представлено в равных пропорциях – по 27 человек, у 3 – двустороннее поражение. В указанную группу не вошли 6 пациентов, направленных в ЭНЦ после оперативного лечения по поводу АКР, т. к. после проведения ИГХ у 4 пациентов диагноз переквалифицирован в «онкоцитарную опухоль коры надпочечника», у 2 – в «злокачественную феохромоцитому». Напротив, 2 пациента на основании ИГХ включены в основную группу с АКР, хотя были направлены в ЭНЦ с диагнозом «злокачественная феохромоцитома». 6 пациентов не были оперированы в связи с распространенностью процесса и тяжестью состояния; 7 пациентов оперированы радикально (R0); 22 – в объеме R1–R2 резекции; 22 – произведены в процессе комбинированного и комплексного лечения циторедуктивных операции различного объема. Все больные получили терапию митотаном: 7 больных – адьювантно, остальные – в лечебном режиме.

В связи с отсутствием регистрации митотана в России его назначение проводили только на основании заключения консилиума специалистов федерального лечебного учреждения при распространенных формах АКР и после R0-резекции при установленном $Li67 > 10\%$.

Препарат назначали в начальной дозе 1 г в день, и каждые 2–3 дня повышали на 1 г до 4 г ежедневно, в 2–3 приема во время еды. Достижение терапевтической концентрации (14–20 мг/л) оценивали через 1 мес после выхода на дозу 4 г в день, с последующей коррекцией дозы на основании данных мониторинга каждые 2–3 мес (лаборатория Хромолаб). Клиническую и топическую оценку проводили 1 раз в 3 мес. Дополнительный мониторинг уровня митотана в крови проводили при возникновении побочных эффектов. Только у двух пациенток произошла временная отмена препарата при развитии токсидермии, с последующим возобновлением приема. У трех пациенток потребовалось временное снижение дозы ниже терапевтической концентрации при развитии нейротоксичности (дизартрия, заторможенность, нарушение координации; у одной пациентки – развитие выраженной депрессии). У 15 больных периодически проводили курсы приема гепатопротекторов при развитии выраженного цитолитического печеночного синдрома.

Глюкокортикоиды (гидрокортизон) у пациентов без признаков гиперкортицизма назначали с начала лечения митотаном в дозе, превышающей обычные дозы не менее чем в 2 раза (20 мг утром, 10–15 мг в 12 ч., 5–10 мг в 17–18 ч) с возможным повышением дозы при возникновении симптомов надпочечниковой недостаточности, гиперкалиемии. Оценивали адекватность заместительной терапии по клиническим критериям и лабораторным показателям (уровень электролитов, АКТГ). При наличии симптомов гиперкортицизма глюкокортикоиды назначали на фоне мониторинга возникновения гипокортизолемии и снижения СКМ, возникновения клинических симптомов гипокортицизма. Всего АКТГ-независимая форма гиперкортицизма отмечена у 17 из 57 пациентов общей группы (29,8%). Из 7 пациентов после R0-резекции с III стадией ENSAT три пациента при установленном $Ki67 > 10\%$ получали монотерапию

митотаном в адьювантном режиме от 7 до 18 мес. У двух пациентов, не получавших митотан, через 7 и 12 мес возникли местные рецидивы заболевания, из них у одного – метастазы в легких. Местный рецидив оперирован, начато лечение митотаном.

Из 36 пациентов с IV стадией ENSAT 31 человек получал митотан под контролем терапевтической концентрации в крови. Судьба 5 пациентов неизвестна в связи с невозможностью поддерживать с ними контакт. У 12 пациентов, несмотря на лечение, отмечали прогрессирование заболевания, основным методом лечения были хирургический (циторедуктивный), а также проведение дополнительных химиотерапевтических протоколов. У 19 из 31 пациента отмечен эффект: у 8 – стабилизация (медиана длительности 17 мес [11–32, ст. откл. 10,8]), у 11 – частичный эффект по критерию RECIST (медиана 21 мес [5–78, ст. откл. 24,6]). У всех пациентов со стабилизацией заболевания и частичным ответом рассматривали возможность дополнительного хирургического циторедуктивного лечения. Мы сочли возможным оценить разнонаправленный эффект на различные группы метастазов: например, уменьшение размеров или исчезновение метастазов в легких, за исключением наиболее крупного, имеющего некротические изменения (подробнее в клиническом примере); или уменьшение размеров метастазов в легких при увеличении отсевов опухоли в печени при сохранении общего объема опухолевой массы.

За время наблюдения умерли 14 пациентов (24,6%, у всех IV стадия ENSAT), медиана продолжительности жизни составила 6 мес [1–48, ст. откл. 12,28]. Среди умерших пациентов СК выявлен у 7 из 14 (50%) больных, у четырех из них тяжелая форма, у трех – терминальная на момент обращения (с проявлениями полиорганной недостаточности). Последние пациенты погибли в 1-е недели наблюдения. Из 14 умерших пациентов оперированы 10 человек, один пациент погиб на 1-е сутки после операции. У всех больных операция имела циторедуктивный характер. 6 пациентов оперированы двукратно, один – трижды. 11 из 14 получали митотан различным по продолжительности курсом, все – пожизненно, из них у четырех применяли режим EPD-M. Однако у трех терапевтическая концентрация митотана даже не была достигнута из-за непродолжительности применения. Трое больных отказались от приема препарата по разным причинам.

Среди продолжающих наблюдаться 43 пациентов на момент диагностики АКР АКТГ-независимый гиперкортицизм отмечен у 10 (23,3%) (различия по встречаемости синдрома Иценко–Кушинга (СИК) с группой умерших статистически достоверны – $p < 0,01$). Только у четырех из 10 больных с СИК в начальный период наблюдения отмечалась тяжелая форма СИК, купированная на фоне приема митотана.

Приводим наиболее типичные клинические примеры.

Клинический случай № 1

Больной М., 57 лет, в 2009 г. выполнена лапаротомия, левосторонняя адреналэктомия по поводу опухоли (5 см), гормональное обследование перед операцией не проводили. По данным гистологического заключения, нейроэндокринная опухоль (ИГХ не проводили). Динамическое наблюдение с марта 2009 г. по февраль 2011 г., когда при КТ в феврале 2011 г. выявлены опухолевые образования в брюшной полости, метастатическое поражение брюшины, лимфоузлов брюшной полости, забрюшинного пространства. Сентябрь 2011 г. – удаление местного рецидива, экс-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

тирпация большого сальника, атипичная резекция S2-печени. В декабре 2012 г. выявлены отсевы опухоли в клетчатке брюшной полости с вовлечением передней брюшной стенки и поперечноободочной кишки, метастазы в воротах левой почки, в правой доле печени: произведена резекция поперечноободочной кишки, левосторонняя нефрэктомия, резекция печени «in situ split». Морфологическое исследование + ИГХ – метастазы АКР (положительная экспрессия Melan A, отрицательная хромогранина A, Ki67 (Mib-1) – 35%). В январе 2013 г. выполнен 2-й этап резекции печени – правосторонняя гемигепатэктомия, проведен курс радиохирургического лечения метастазов левой доли печени с применением Kiber-nife. С февраля по май 2013 г. проведено три курса ПХТ препаратами блеоцин, этопозид, цисплатин (отмечена выраженная гематологическая токсичность, от последующих курсов решено было отказаться). По данным КТ органов брюшной полости от марта 2014 г.: в печени три метастаза от 2 до 3 см, ранее не определявшихся.

Только в апреле 2014 г. (через 5 лет с момента первичного лечения) назначен митотан в дозе от 3 до 5 г (варьирование дозы от соответствия терапевтической концентрации митотана в крови), кортеф 50 мг в день (20 + 20 + 10). Отмечается умеренная гепатотоксичность (периодически – курсы гепатопротекторов), отмечена (периодически) заторможенность и неустойчивость при ходьбе. В течение двух лет – стабилизация опухолевых очагов, отсутствие появления новых очагов (последний контроль – май 2016 г.). Пациент работоспособен.

Особенностью этого случая служит относительно небольшая первичная опухоль с обширной диссеминацией и устойчивой тенденцией к прогрессированию, несмотря на агрессивную циторедуктивную хирургическую тактику. Типичной ошибкой стало отсутствие полноценного гормонального исследования перед операцией, отсутствие ИГХ после операции, что привело к ошибочной диагностике феохромоцитомы. Достаточно поздно начатая монотерапия митотаном привела к длительной, в течение двух лет (относительно скорости предыдущего прогрессирования), стабилизации заболевания при невысокой токсичности.

Клинический случай № 2

Больной Ч., 46 лет, в июне 2014 г. (правосторонняя нефро-адреналэктомия с опухолью, резекция печени), pT4N0M1 (печень, легкие), IV стадия ENSAT. По Weiss 6 баллов, Ki67 25%. Данных за гиперкортицизм в послеоперационном периоде нет.

На момент консультации (июль 2014 г.) – множественное опухолевое поражение печени (до 3 см) и легких (мелкие, максимальный размер до 1,5 см). Назначен митотан в дозе от 3 до 5 г (варьирование дозы от соответствия терапевтической концентрации митотана в крови), кортеф 50 мг в день (20 + 20 + 10). Отмечается умеренная гепатотоксичность (периодически – курсы гепатопротекторов). Через 4 мес с момента начала приема митотана отмечено уменьшение объема метастазов в печени в два раза (удержание эффекта на настоящий момент в течение двух лет), стабилизация опухолевых очагов в легких, снижение их количества на 1/3. Пациент трудоспособен. Спустя 20 мес с момента начала лечения отмечено прогрессирование наиболее крупного отсева в легких с 1,5 до 2,5 см, при отсутствии появления новых очагов. В настоящий момент согласовано проведение циторедуктивной операции – атипичной резекции левого легкого.

В этом случае иллюстрируется необходимость дифференцированного подхода к хирургическому лечению метастазов АКР (неоднородность IV стадии заболевания). При быстром прогрессировании количества и размеров метастазов циторедуктивная тактика не имеет смысла, в то время как при эффективности терапии митотаном, наличии частичного ответа или стабилизации, возникновении прогрессирования более чем через год – выгода циторедуктивного воздействия на прогрессирующие очаги очевидна.

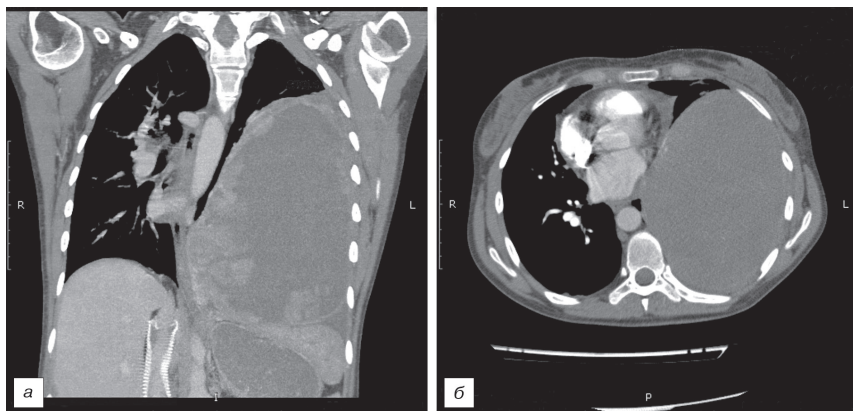
Клинический случай № 3

Большая П., 27 лет, в 2009 г. оперирована в Германии по поводу АКР правого надпочечника pT4N0M1, опухоль 15 см с метастазами в печень и легкие, АКТГ-независимым гиперкортицизмом тяжелого течения. Выполнена краевая резекция печени, правосторонняя нефро-адреналэктомия, протезирование нижней полой вены. С момента операции улучшение течения СИК, однако гиперкортицизм сохранился. С момента операции получала митотан в субтерапевтической дозе (концентрация в крови 8–10 мг/л), после возникновения надпочечниковой недостаточности – в сочетании с кортефом в суточной дозе 50 мг. На фоне проводимого лечения до конца 2012 г. документированная стабилизация опухолевого процесса (сохраняются три очага в печени от 1 до 3,2 см, мелкие очаги в легких (N5), наибольший 2 см, колебания размеров очагов при КТ-контроле ± 2 мм). В декабре 2012 г. консультирована в Московской частной клинике, где эндокринолог выразила крайнее удивление высокой дозой заместительной терапии кортефом. Доза была снижена в 3 раза (15 мг/сут), на фоне чего развилась тошнота, рвота, резкая слабость, гипогликемия. Ситуация расценена как токсический эффект митотана, последний отменен. В марте 2013 г. (через 4 мес): в левом легком прогрессия метастаза до 11 см, прорастание в сегментарный бронх, постоянный кашель. Остальные очаги в легких – прогрессия около 50%, один очаг в печени увеличился в два раза (с 1 до 2 см), остальные на 50–70% (до 4,5 см). С марта 2013 г. – митотан в дозе 4 г/сут (с подтверждением терапевтической концентрации в крови), кортеф 50 мг/сут, переносимость хорошая. При динамическом наблюдении в течение двух лет отмечается исчезновение (!) метастазов в печени; в легких нивелировались все метастазы, кроме наибольшего, который постепенно увеличивался в размерах. В июне–июле 2014 г. контакт с родственниками и большой утерян, у пациентки возникает серия ретроstenотических пневмоний; размер опухоли труднооценим из-за инфильтративных изменений в левом легком (см. рисунок); состояние пациентки крайне тяжелое, истощена (вес около 40 кг), ежедневные гектические подъемы *t* до 39°C. Пациентка находилась в хосписе для онкобольных, когда в августе 2014 г. ее родственники обратились за помощью. В результате консилиума принято решение, что с учетом частичного ответа на митотан по большинству очагов метастазирования необходимо выполнение пневмонэктомии по жизненным показаниям.

Большая была оперирована, размер опухоли в легком до 16 см, окружающая ткань – пневмонические изменения. Тяжелое послеоперационное течение, через 3 нед больная выписана с улучшением. Возобновлен прием митотана, кортефа, под контролем терапевтического диапазона в крови, переносимость хорошая. Постепенный набор веса до 64 кг. В связи с послеоперационными явлениями дыхательной недостаточности находится на инвалидности (II группа). Последний контроль июнь 2016 г. – данных за опухолевый процесс нет.

Данный клинический пример позволяет сделать три акцента.

1. Типичная ошибка, связанная с непониманием необходимости заместительной терапии в повышенной дозе из-за индукции митотаном печеночных ферментов, связанных с клиренсом кортефа. Очевидно, что нераспознанные явления надпочечниковой недостаточности привели к отмене митотана и прогрессированию заболевания.



Метастатическое поражение нижней доли левого легкого в сочетании с пневмоническими изменениями. КТ: а – фронтальная, б – горизонтальная проекция.

Сводные результаты собственных данных

Проведенное оперативное лечение			
R0 – 7	R1-R2 – 22	Циторедуктивные – 22	Не оперированные – 6
АКТГ-независимый гиперкортицизм 17 человек (29,8%)			
Тяжелый гиперкортицизм – 11, из них 7 умерли, 3 скомпенсированы		Умеренный – 6, все скомпенсированы на митотане	
Результаты лечения			
Умерли 14 больных		7 после R0 – без рецидива на адьюванте	
ЭФФЕКТ митотана у больных с IV стадией ENSAT – доступны 39 человек, 5 недоступны			
19 (48,7%) положительный эффект		20 – прогрессирование	
8 – стабилизация	11 – частичный эффект	11 – умерли	9 – продолжают лечение

2. Возможный дозозависимый эффект митотана (при субтерапевтическом диапазоне – у пациентки стабилизация очагов, при терапевтическом диапазоне – частичный и полный эффект).

3. Необходимость более активного использования циторедуктивной тактики при терапевтическом ответе на митотан.

Таким образом, в группе из 57 пациентов с АКР 48 получали митотан, судьба 5 неизвестна. Трое пациентов с III стадией ENSAT в адьювантном режиме после R0-резекции. Из 39 пациентов с IV стадией ENSAT у 20 пациентов отмечено прогрессирование болезни, из них 11 умерли, 9 продолжают лечение. У 19 отмечен частичный эффект или стабилизация процесса. Таким образом, из 39 пациентов с IV стадией ENSAT с известным катамнезом у 19 (48,7%) отмечен положительный эффект от применения митотана (табл. 5).

Заключение

В настоящий момент развития медицинской науки единственным радикальным способом излечения АКР служит хирургический. Увеличение длительности и качества жизни больных с распространенными стадиями АКР напрямую в большинстве наблюдений зависит от возможности назначения и правильного применения митотана.

Определенный оптимизм связан с разработкой стандарта и развитием новых подходов в химиотерапии (воздействие на опухолевый ангиогенез, появление низкомолекулярных ингибиторов ферментов, иммунные и генетические методы влияния на опухолевый рост).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

REFERENCES / ЛИТЕРАТУРА

- Berruti A., Baudin E., Gelderblom H. et al. Adrenal cancer: ESMO (European Society for Medical Oncology) Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. *Ann. Oncol.* 2012; 23: 131–8.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Neuroendocrine Tumor. Version 1.2014.
- Mel'nichenko G.A., Stilidi I.S., Gorbunova V.A., Alekseev B.Ya., Bel'tsevich D.G., Raykhman A.O. et al. *Russian Clinical Recommendations on Diagnostics and Treatment of Adrenocortical Cancer*. 2015. (in Russian) / Мельниченко Г.А., Стилиди И.С., Горбунова В.А., Алексеев Б.Я., Бельцевич Д.Г., Райхман А.О. и др. *Россий-*

ские клинические рекомендации по диагностике и лечению адре-нокортикального рака. 2015.

- Fassnacht M., Arlt W., Bancos I., Dralle H., Newell-Price J., Sahdev A. et al. *Management of Adrenal Incidentalomas. A European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors*. 2016.
- Else T., Kim A., Sabolch A., Raymond V., Kandathil A., Caoili E. et al. Adrenocortical carcinoma. *Endocrine Rev.* 32(1); 45: 282–326.
- Young W.F., Jr. The incidentally discovered adrenal mass. *N. Engl. J. Med.* 2007;356:601-10.
- Bel'tsevich D.G., Kuznetsov N.S., Soldatova T.V., Vanushko V.E. Incidentaloma of the adrenal glands. *Endokrinnyaya khirurgiya*. 2009; 4(1): 19–23. (in Russian) / Бельцевич Д.Г., Кузнецов Н.С., Солдатова Т.В., Ванушко В.Э. Инциденталомы надпочечников. *Эндокринная хирургия*. 2009; 4(1): 19–23.
- Bovio S., Cataldi A., Reimondo G. et al. Prevalence of adrenal incidentaloma in a contemporary computerized tomography series. *J. Endocrinol. Invest.* 2006; 29: 298–302.
- Cawood T.J., Hunt P.J., O'Shea D., Cole D., Soule S. Recommended evaluation of adrenal incidentalomas is costly, has high false-positive rates and confers a risk of fatal cancer that is similar to the risk of the adrenal lesion becoming malignant; time for a rethink? Literature review. *Eur. J. Endocrinol.* 2009; 161: 513–27.
- Pacak K. Preoperative management of the pheochromocytoma patient. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007; 92: 4069–79.
- Dedov I.I., Bel'tsevich D.G., Kuznetsov N.S., Mel'nichenko G.A. *Pheochromocytoma*. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2005: 47–70. (in Russian) / Дедов И.И., Бельцевич Д.Г., Кузнецов Н.С., Мельниченко Г.А. *Феохромоцитома*. Москва: Практическая медицина. 2005: 47–70.
- An Endocrine Society Clinical Practice Guidelines. Case Detection, Diagnosis, and Treatment of Patients with Primary Aldosteronism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008; 93(9): 3266–81.
- Troshina E.A., Bel'tsevich D.G., Molashenko N.V. Diagnosis and differential diagnosis of primary hyperaldosteronism. *Klin. med.* 2009; (5): 15–20. (in Russian) / Трошина Е.А., Бельцевич Д.Г., Молашенко Н.В. Диагностика и дифференциальная диагностика первичного гиперальдостеронизма. *Клин. мед.* 2009; (5): 15–20.
- Nieman L.K., Biller B.M.K., Findling J.W. et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an endocrine society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008; 93(5): 1526–40.
- Tsagarakis S., Vassiliadi D., Thalassinou N. Endogenous subclinical hypercortisolism: diagnostic uncertainties and clinical implications. *J. Endocrinol. Invest.* 2006; 29: 471–82.
- Szolar D.H., Korobkin M., Reittner P. et al. Adrenocortical carcinomas and adrenal pheochromocytomas: mass and enhancement loss evaluation at delayed contrast-enhanced CT. *Radiology*. 2005; 234: 479.
- Metsler U., Miller E., Lerman H. et al. 18F-FDG PET/CT in the evaluation of adrenal masses. *J. Nucl. Med.* 2006; 47(1): 32–7.
- Blake M., Prakash P., Cronin C. PET/CT for adrenal assessment. *Am. J. Roentgenol.* 2010; 195(2): 195.
- Mackie G.C., Shulkin B.L., Ribeiro R.C. et al. Use of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography in evaluating locally recurrent and metastatic adrenocortical carcinoma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91: 2665.
- Leboulleux S., Dromain C., Bonniaud G. et al. Diagnostic and prognostic value of 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in adrenocortical carcinoma: a prospective comparison with

- computed tomography. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91: 920.
21. Deandreis D., Lebouilleux S., Caramella C. et al. FDG PET in the management of patients with adrenal masses and adrenocortical carcinoma. *Horm. Cancer.* 2011; 6(2): 354–62.
 22. Welch T.J., Sheedy P.F. II, Stephens D.H. et al. Percutaneous adrenal biopsy: review of a 10-year experience. *Radiology.* 1994; 193: 341–4.
 23. Arellano R.S., Harisinghani M.G., Gervais D.A. et al. Image-guided percutaneous biopsy of the adrenal gland: review of indications, technique, and complications. *Curr. Probl. Diagn. Radiol.* 2003; 32: 3–10.
 24. Harisinghani M.G., Maher M.M., Hahn P.F. et al. Predictive value of benign percutaneous adrenal biopsies in oncology patients. *Clin. Radiol.* 2002; 57: 898–901.
 25. Dackiw A.P., Lee J.E., Gagal R.F., Evans D.B. Adrenal cortical carcinoma. *World J. Surg.* 2001; 25: 914–26.
 26. Ng L., Libertino J.M. Adrenocortical carcinoma: diagnosis, evaluation and treatment. *J. Urol.* 2003; 169: 5–11.
 27. Miller B.S., Gauger P.G., Hammer G.D. et al. Proposal for modification of the ENSAT staging system for adrenocortical carcinoma using tumor grade. *Langenbecks Arch. Surg.* 2010; 395: 955.
 28. Fassnacht M., Johansson S., Quinkler M. et al. Limited prognostic value of the 2004 International Union Against Cancer staging classification for adrenocortical carcinoma: proposal for a Revised TNM Classification. *Cancer.* 2009; 115: 243–50.
 29. Allolio B., Fassnacht M. Clinical review: Adrenocortical carcinoma: clinical update. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91(6): 2027–37.
 30. Filimonov A.V., Kharchenko N.V., Leonov B.I., Smirnova E.A., Antonov A.K., Smelkova N.I. Immediate and remote results of surgical treatment of patients with adrenocortical cancer. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy* (elektronoe izdanie). 2013; 1 [Elektronnyy resurs]. (in Russian) / Филимонов А.В., Харченко Н.В., Леонов Б.И., Смирнова Е.А., Антонов А.К., Смелкова Н.И. Непосредственные и отдаленные результаты хирургического лечения больных аденокортикальным раком. *Вестник новых медицинских технологий* (электронное издание). 2013; 1 [Электронный ресурс].
 31. Donatini G., Caiazzo R., Do Cao Ch. et al. Long-term survival after adrenalectomy for stage I/II Adrenocortical Carcinoma (ACC): A retrospective comparative cohort study of laparoscopic versus open approach. *Ann. Surg. Oncol.* 2014; 21: 284–91.
 32. McCauley L.R., Nguyen M.M. Laparoscopic radical adrenalectomy for cancer: long-term outcomes. *Curr. Opin. Urol.* 2008; 18: 134–8.
 33. Miller B.S., Gauger P.G., Hammer G.D., Doherty G.M. Resection of adrenocortical carcinoma is less complete and local recurrence occurs sooner and more often after laparoscopic adrenalectomy than after open adrenalectomy. *Surgery.* 2012; 152: 1150–7.
 34. Weiss L.M. Comparative histologic study of 43 metastasizing and nonmetastasizing adrenocortical tumors. *Am. J. Surg. Pathol.* 1984; 8(3): 163–9.
 35. Lau S.K., Weiss L.M. The Weiss system for evaluating adrenocortical neoplasms: 25 years later. *Hum. Pathol.* 2009; 40(6): 757–68.
 36. Bokhyan V.Yu., Pavlovskaya A.I., Gubina G.I., Stilidi I.S. Clinical assessment of histological diagnostic of adrenocortical tumors. *Arkh. pat.* 2015; 77(3): 17–22. (in Russian) / Бохан В.Ю., Павловская А.И., Губина Г.И., Стилиди И.С. Клиническая оценка гистологических систем диагностики аденокортикальных опухолей. *Арх. в пат.* 2015; 77(3): 17–22.
 37. van Slooten H., Schaberg A., Smeenk D., Moolenaar A.J. Morphologic characteristics of benign and malignant adrenocortical tumors. *Cancer.* 1985; 55(4): 766–73.
 38. Filippova O.V., Khmel' nitskaya N.M. Adrenocortical cancer: clinical and morphological diagnosis. *Meditsinskiy al' manakh.* 2011; (5): 113–6. (in Russian) / Филиппова О.В., Хмельницкая Н.М. Аденокортикальный рак: клинические проявления и морфологическая диагностика. *Медицинский альманах.* 2011; (5): 113–6.
 39. Hahner S., Fassnacht M. Mitotane for adrenocortical carcinoma treatment. *Curr. Opin. Invest. Drugs.* 2005; 6: 386–94.
 40. Scheingart D.E. Conventional and novel strategies in the treatment of adrenocortical cancer. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2000; 33: 1197–200.
 41. Cordon-Cardo C., O'Brien J.P., Boccia J. et al. Expression of the multidrug resistance gene product (P-glycoprotein) in human normal and tumor tissues. *J. Histochem. Cytochem.* 1990; 38: 1277–87.
 42. Flynn S.D., Murren J.R., Kirby W.M. et al. P-glycoprotein expression and multidrug resistance in adrenocortical carcinoma. *Surgery.* 1992; 112: 981–6.
 43. Goldstein L.J., Galski H., Fojo A. et al. Expression of a multidrug resistance gene in human cancers. *J. Natl. Cancer Inst.* 1989; 81: 116–24.
 44. Fridborg H., Larsson R., Juhlin C., Rastad J., Akerstrom G., Backlin K., Nygren P. P-glycoprotein expression and activity of resistance modifying agents in primary cultures of human renal and adrenocortical carcinoma cells. *Anticancer Res.* 1994; 14: 1009–16.
 45. Haak H.R., van Seters A.P., Moolenaar A.J., Fleuren G.J. Expression of P-glycoprotein in relation to clinical manifestation, treatment and prognosis of adrenocortical cancer. *Eur. J. Cancer.* 1993; 29A: 1036–8.
 46. Dickstein G. Is there a role of low dose of mitotane as adjuvant therapy in adrenocortical carcinoma? *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999; 84: 1488–9.
 47. Vassilopoulou-Sellin R., Guinee V.F., Klein M.J. et al. Impact of adjuvant mitotane on the clinical course of patients with adrenocortical cancer. *Cancer.* 1993; 71: 3119–23.
 48. Terzolo M., Angeli A., Fassnacht M. Adjuvant mitotane treatment for adrenocortical carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356(23): 2372–80.
 49. *Clinical Trials Gov. Identifier NCT0077244, Start 2008, Update 2013.*
 50. Fassnacht M., Libé R., Kroiss M., Allolio B. Adrenocortical carcinoma: a clinician's update. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2011; 7: 323–35.
 51. Lubitz J.A., Freeman L., Okun R. Mitotane use in inoperable adrenocortical carcinoma. *J.A.M.A.* 1973; 223: 1109–12.
 52. van Slooten H., Moolenaar A.J., van Seters A.P., Smeenk D. The treatment of adrenocortical carcinoma with o,p_-DDD: prognostic implications of serum level monitoring. *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* 1984; 20: 47–53.
 53. Haak H.R., Hermans J., van de Velde C.J. et al. Optimal treatment of adrenocortical carcinoma with mitotane: results in a consecutive series of 96 patients. *Br. J. Cancer.* 1994; 69: 947–51.
 54. Baudin E., Pellegriti G., Bonnay M. et al. Impact of monitoring plasma 1,1-dichlorodiphenildichloroethane (o,p_-DDD) levels on the treatment of patients with adrenocortical carcinoma. *Cancer.* 2001; 92: 1385–92.
 55. Heilmann P., Wagner P., Nawroth P.P., Ziegler R. [Therapy of the adrenocortical carcinoma with Lysodren (o,p'-DDD). Therapeutic management by monitoring o,p_-DDD blood levels]. *Med Klin.* 2001; 96: 371–7.
 56. Becker D., Schumacher O.P. o,p'-DDD therapy in invasive adrenocortical carcinoma. *Ann. Intern. Med.* 1975; 82: 677–9.
 57. Boven E., Vermorken J.B., van Slooten H., Pinedo H.M. Complete response of metastasized adrenal carcinoma with o,p_-DDD. Case report and literature review. *Cancer.* 1984; 53: 26–9.
 58. Krzysnik C., Petric G., Jereb B. Complete response of metastatic adrenal carcinoma to o,p_-DDD in a child. *Pediatr. Hematol. Oncol.* 1988; 5: 65–9.
 59. Lim M.C., Tan Y.O., Chong P.Y., Cheah J.S. Treatment of adrenal cortical carcinoma with mitotane: outcome and complications. *Ann. Acad. Med. Singapore.* 1990; 19: 540–4.
 60. Decker R.A., Kuehner M.E. Adrenocortical carcinoma. *Am. Surg.* 1991; 57: 502–13.
 61. Remond S., Bardet S., Charbonnel B. Complete and lasting remission of a metastatic malignant adrenocortical carcinoma under treatment with OP- DDD alone. *Presse Med.* 1992; 21: 865.
 62. Ilias I., Alevizaki M., Philippou G., Anastasiou E., Souvatzoglou A. Sustained remission of metastatic adrenal carcinoma during long-term administration of low-dose mitotane. *J. Endocrinol. Invest.* 2001; 24: 532–5.
 63. Allolio B., Hahner S., Weismann D., Fassnacht M. Management of adrenocortical carcinoma. *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 2004; 60: 273–87.
 64. Hague R.V., May W., Cullen D.R. Hepatic microsomal enzyme induction and adrenal crisis due to o,p_-DDD therapy for metastatic adrenocortical carcinoma. *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 1989; 31: 51–7.
 65. Fassnacht M., Terzolo M., Allolio B. et al. Combination chemotherapy in advanced adrenocortical carcinoma. FIRM-ACT Study Group. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366(23): 2189–97.
 66. Fassnacht M., Kroiss M., Allolio B. Update in adrenocortical carcinoma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013; 98(12): 4551–64.
 67. Schulick R.D., Brennan M.F. Long-term survival after complete resection and repeat resection in patients with adrenocortical carcinoma. *Ann. Surg. Oncol.* 1999; 6(8): 719–26.
 68. Icard P., Chapuis Y., Andreassian B. et al. Adrenocortical carcinoma in surgically treated patients: a retrospective study on 156 cases by the French Association of Endocrine Surgery. *Surgery.* 1992; 112(6): 972–9.
 69. Bellantone R., Ferrante A., Boscherini M. et al. Role of reoperation in recurrence of adrenal cortical carcinoma: results from 188 cases collected in the Italian National Registry for Adrenal Cortical Carcinoma. *Surgery.* 1997; 122: 1212–8.
 70. Porpiglia F., Fiori C., Scarpa R.M. et al. The role of surgery in the management of recurrent adrenocortical carcinoma: results of a retrospective study. *Eur. Urol.* 2009; 8 (4, Suppl.): 305.
 71. Le Tourneau C., Hoims C.H., Zarwan C et al. Avelumab (MSM0010718C; anti-PD-L1) in patients with advanced adrenocortical carcinoma from the JAVELIN solid tumor Ib trial: Safety and clinical activity. *J. Clin. Oncol.* 2016; 34(15): 4516.