

*И.В. Комиссаренко
С.И. Рыбаков
А.Н. Кваченюк*

*Институт эндокринологии
и обмена веществ
им. В.П. Комиссаренко
АМН Украины, Киев, Украина*

Ключевые слова:

*адrenокортикальный рак,
надпочечники, медикаментозное
лечение.*

ОПЫТ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ АДРЕНОКОРТИКАЛЬНЫМ РАКОМ

Резюме. *Адренкортикальный рак (АКР) — редкая и агрессивная опухоль, которую зачастую диагностируют на поздней стадии развития. Лечение с помощью адrenотоксических препаратов используется в течение десятилетий, но до сих пор нет единой точки зрения относительно их эффективности и схем применения. Опыт, накопленный в клинике Института эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко АМН Украины, свидетельствует, что фармакотерапия у больных АКР эффективна после условно радикальных операций, она должна предусматривать применение лекарственных препаратов в максимально переносимых дозах как можно более длительное время. Применение адrenотоксических препаратов для симптоматической терапии повышает качество жизни и продлевает жизнь больных.*

Адренкортикальный рак (АКР) — опухоль, которая характеризуется агрессивным ростом, способностью к рецидивированию и, в большинстве случаев, наличием тяжелой клинической симптоматики, обусловленной гиперпродукцией стероидов. Это требует комплексного подхода к лечению, основным методом которого остается хирургический [1, 3–5]. Значимую роль при комплексном лечении больных АКР играет фармакотерапия, применяемая с целью предоперационной подготовки, для профилактики рецидивов и метастазов в послеоперационный период, для паллиативного лечения при неоперабельных опухолях [2, 6, 8]. Несмотря на разработку радикальных операций с диссекцией регионарных коллекторов лимфооттока, зачастую технически сложно полностью удалить опухолевую ткань или нет уверенности в максимально полном удалении регионарных метастазов. В таких случаях использование фармакотерапии является обязательным [7–9]. Основными задачами фармакотерапии у больных АКР являются торможение роста опухоли или ее медикаментозное разрушение. В случае наличия гормональной активности опухоли не менее важным является снижение гормональной гиперпродукции, что во многих случаях помогает подготовить больных к операции, продлевает жизнь и облегчает страдания иноперабельных пациентов [10]. Наиболее эффективными препаратами для лечения больных АКР остаются производные орто-парапримизомера-дихлор-дифенил-дихлорэтана (о,р'ДДД), которые обуславливают торможение биосинтеза кортикостероидов и деструкцию опухоли [2, 5–7]. Цель нашей работы — исследование эффективности различных схем фармакотерапии с применением препарата этой группы, разработанного в Институте эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко АМН Украины, у больных с АКР IV стадии.

Изучены результаты лечения 197 больных с АКР, которые проходили лечение в хирургической клинике института в течение 1967–2003 гг. В структуре хирургической патологии надпочечников доля таких больных составляет 10,9%. В группе было 142 женщины и 55 мужчин; индекс Ленц-Бауэра равнялся 2,58. У 107 больных обнаружена опухоль левого надпочечника, у 86 — правого и у 4 — двусторонняя опухоль надпочечников. У всех пациентов проводили лабораторные исследования для выявления гормональной активности опухоли и оценки эффективности применения препарата, разработанного в клинике института (Хлодитана; Хл), диагностики рецидивов и гипокортицизма: определяли 11- и 17-оксикортикостероиды, 17-кетостероиды в суточной моче; уровень кортизола, АКТГ, альдостерона, ренина в крови. С целью топической диагностики опухоли, регионарных и отдаленных метастазов, распространенности процесса, операбельности опухоли, рецидива АКР проводили ультразвуковое исследование, рентгенографию грудной клетки, компьютерную и ядерно-магнитную томографию. У всех больных, включенных в исследование, первично была выявлена IV стадия АКР.

Из 197 больных с АКР у 41 (20,8%) опухоль не проявляла гормональной активности («немая» опухоль). Клиническая симптоматика определялась местными симптомами, связанными с компрессией опухолью окружающих органов и тканей, и общеклинической симптоматикой. У 2 больных отмечены симптомы хронической надпочечниковой недостаточности вследствие разрушения паренхимы надпочечных желез двусторонними опухолями. У остальных 156 (79,2%) больных АКР выявляли ту или иную форму гиперкортицизма: синдром Иценко-Кушинга — у 105 (53,3%), вирильный синдром — у 44 (23,3%), синдром Конна — у 5 (2,5%), синдром феминизации — у 2 (1%).

Исследуемый препарат (Хл) по различным схемам применяли у 66 (33,5%) больных с АКР. Выделено 5 групп пациентов. В 1-й группе, состоящей из 12 человек, препарат назначали в качестве предоперационной подготовки тяжелым больным, которые в силу своего состояния не могли быть незамедлительно оперированы: по 4–8 г/сут в течение 2–3 нед. После приема уже 50–70 г препарата отмечали стабилизацию общего состояния больных, снижение уровня гормонов, улучшение ряда метаболических показателей, функций сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, паренхиматозных органов, что обеспечивало возможность провести оперативное вмешательство с меньшим риском. В настоящей работе мы не проводим анализ отдаленных результатов лечения в данной группе, поскольку целью фармакотерапии были временное подавление гиперкортицизма и подготовка больного к операции.

В послеоперационный период препарат назначали с учетом радикальности оперативного вмешательства. При потенциально радикальном удалении опухоли (экстракапсулярная адреналэктомия с опухолью; отсутствие признаков инвазии в окружающие ткани и органы, метастатического процесса; относительно небольшие размеры опухоли) 14 больным (2-я группа) был проведен профилактический противорецидивный курс фармакотерапии о,р'ДДД в дозе 2–5 г/сут, 150–200 г/курс. Только у 4 (28,6 ± 12,1%) из них отмечена длительная ремиссия без признаков рецидива после комбинированного лечения; у 10 (81,4 ± 12,1%) возник рецидив заболевания (истинный рецидив в области ложа удаленной опухоли, развитие регионарных или/и отдаленных метастазов). Только у 1 пациента с рецидивом после проведения повторной операции и длительной фармакотерапии в максимально переносимых дозах наступила долговременная ремиссия; 2 больных умерли после проведения повторных операций; остальным 7 пациентам была рекомендована симптоматическая схема фармакотерапии, описанная ниже. 53 больным после выполнения потенциально радикальных операций в послеоперационный период Хл не назначали: у 35 (66,0 ± 6,5%) из них отмечена длительная ремиссия, у 18 (34,0 ± 6,5%) диагностированы послеоперационные рецидивы и/или генерализация процесса. Иными словами, результаты лечения без применения фармакотерапии были достоверно лучше ($p < 0,05$). Это, по нашему мнению, может быть связано с тем, что хотя у всех больных выявлен АКР IV стадии, Хл назначался врачами после потенциально радикальных операций по поводу опухолей, как правило, большей величины. Тем не менее можно заключить, что данная схема фармакотерапии явилась неэффективной.

Если уверенности в радикальности операции не было (опухоль более 15 см в диаметре, нарушение целостности капсулы, потенциально радикальное удаление регионарных метастазов), хирургиче-

ское вмешательство определяли как условно радикальное. После условно радикальных операций 11 больным (3-я группа) назначали терапевтический противорецидивный курс лечения о,р'ДДД в дозе 4–6 г/сут, 250–300 г/курс. Курс фармакотерапии повторяли через 6–8 мес. Положительные результаты лечения с достижением длительной клинкогормональной ремиссии отмечены у 5 (45,5 ± 15,0%) больных, у остальных 6 (54,5 ± 15,0%) возник рецидив болезни. У 1 из них после повторных операции и курса фармакотерапии наступила долговременная ремиссия; 3 больных умерли после попытки удаления рецидивной опухоли; 2 были направлены для симптоматического лечения Хл по месту жительства. Аналогичные результаты были получены и у 57 больных после условно радикальных операций, которым о,р'ДДД не назначали: у 27 (47,4 ± 6,6%) достигнуты позитивные результаты лечения, у 30 (52,6 ± 6,6%) возник рецидив болезни. Таким образом, достоверной разницы между больными с IV стадией АКР, принимавшими и не принимавшими Хл после условно радикальных вмешательств, не было ($p > 0,05$). Следовательно, данная схема фармакотерапии не влияла на эффективность лечения больных с АКР.

У 17 больных (4-я группа) после условно радикальных операций о,р'ДДД назначали в максимально переносимых дозах (6–10 г/сут) для постоянного приема. В качестве контроля для этой группы больных использовали (как и для 3-й группы) описанные выше результаты условно радикальных операций по поводу АКР. У 11 (64,7 ± 11,6%) больных отмечена длительная ремиссия (положительные результаты). Отрицательные результаты (рецидив болезни) зафиксированы только у 6 (35,3 ± 11,6%). Таким образом в 4-й группе зарегистрированы лучшие результаты комбинированного лечения АКР: частота рецидивов болезни была на 17,3 и 19, % соответственно меньше, чем у пациентов, не получавших после операции Хл или получавших его 2 курсами по 250–300 г/курс (3-я группа). Вероятность повышения эффективности лечения в 4-й группе при такой схеме применения препарата составила соответственно 92 и 85%. Следовательно, режим применения исследуемого препарата в максимально переносимых дозах как можно более длительное время является наиболее приемлемым для комбинированного лечения АКР после условно радикальных операций.

К 5-й группе мы отнесли больных, которым исследуемый препарат назначали с целью симптоматической терапии после нерадикальных операций (резекция опухоли, debulging surgery, невозможность полностью удалить регионарные метастазы), в иноперабельных случаях, при возникновении неудаляемого рецидива опухоли, генерализации процесса после операции, наличия отдаленных метастазов. Этим больным препарат назначали в максимально переносимых дозах (6–10 г/сут) для постоянного приема. Целью симптоматического лечения явля-

ОБМЕН ОПЫТОМ

лось стремление обеспечить, хотя бы частично, достижение клинко-гормональной ремиссии, улучшить качество жизни и продлить жизнь пациентов. Хл с целью симптоматической терапии изначально назначали 39 больным. Из них у 12 (30,8%) больных продолжительность жизни составила 3–12 мес, у 19 (48,7%) — 1–1,5 года и у 8 (20,5%) — 1,5–12 лет. Учитывая прогноз заболевания [3, 7], цель фармакотерапии у данных больных, результаты лечения в этой группе не подлежали сравнительному анализу.

ВЫВОДЫ

1. Основным методом лечения АКР остается радикальное хирургическое вмешательство, которое должно быть по возможности выполнено в наиболее ранние сроки заболевания.

2. Применение разработанного в Институте эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко АМН Украины оригинального производного о,р'ДДД после условно радикальных операций у больных с АКР IV стадии способствовало повышению частоты длительных ремиссий и выживаемости больных. Использование препарата для симптоматической терапии (после нерадикальных операций, в иноперабельных случаях, при генерализации процесса) улучшает состояние и продлевает жизнь больных.

3. Исследуемый препарат (о,р'ДДД) при АКР следует применять в максимально переносимых дозах как можно более длительное время. Показанием к его назначению являются условная радикальность или нерадикальность операций, иноперабельные случаи, генерализация процесса. Вопрос о целесообразности назначения препарата после радикальных операций по поводу опухолей относительно больших размеров требует дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Комиссаренко ИВ, Рыбаков СИ. Фармакотерапия опухолей коркового вещества надпочечных желез. Фармакол вісник 2000; (1): 50–3.

2. Комиссаренко ИВ. Лечение болезни и синдрома Иценко-Кушинга хирургическим методом и с применением ингибитора функции коры надпочечных желез хлоридитана (о.п-ДДД) [Автореф дис ... д-ра мед наук] К., 1977: 41 с.

3. Рыбаков СИ. Клиника, диагностика и лечение гормонально-активных опухолей коркового вещества надпочечных желез [Автореф дис ... д-ра мед наук] К., 1990: 45 с.

4. Ahlman H, Khorram-Manesh A, Jansson S, et al. Cytotoxic treatment of adrenocortical carcinoma. World J Surg 2001; 25: 927–33.

5. Barzon L. Is there a role for low doses of mitotane as adjuvant therapy in adrenocortical carcinoma? J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 1488–93.

6. Carpenter PC. Mitotane failure in adrenocortical cancer: where next? Cancer 1993; 71: 2900–9.

7. Dackiw AP, Lee JE, Gagel RF, Evans DB. Adrenal cortical carcinoma. World J Surg 2001; 25: 914–26.

8. Haak HR, Hermans J, Van de Velde CJ, et al. Optimal treatment of adrenocortical carcinoma with mitotane: results in a consecutive series of 96 patients. Br J Cancer 1994; 69: 947–53.

9. Luton J.P, Cerdas S, Billaud L, et al. Clinical features of adrenocortical carcinoma, prognostic factors and the effect of mitotane therapy. N Engl J Med 1990; 322: 1195–201.

10. Vassilopoulou-Sellin R, Guinee V, Klein MJ, et al. Impact of adjuvant mitotane on the clinical course of patients with adrenocortical cancer. Cancer 1993; 71: 3119–24.

COMBINED TREATMENT OF PATIENTS WITH ADRENOCORTICAL CANCER

I.V. Komissarenko, S.I. Rybakov, A.N. Kvacheniuk

Summary. Adrenocortical cancer (AC) is a rare and aggressive tumor which is typically diagnosed at late stages. Treatment with the use of adrenotoxic drugs has been used for decades, but an agreed opinion about their efficacy and dosage schedules is still to be reached. The experience of the hospital attached to the V.P. Komissarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, Academy of Medical Sciences of Ukraine, shows that the medicamentous therapy in AC patients is efficient after relatively radical operations. It should be applied in the maximum tolerable dosages and for as long time as possible. When used for symptomatic therapy, adrenotoxic drugs improve the quality of life and survival.

Key Words: Adrenocortical cancer, atrabiliary capsules, medicamentous therapy.

Адрес для переписки:

Кваченюк А.Н.

04114, Киев, ул. Вышгородская 69

Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко АМН Украины